

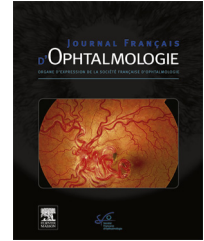


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



AVIS D'EXPERT

Prise en charge individualisée des patients atteints de DMLA exsudative, le protocole IOI : injection–observation–individualisation[☆]



Individualized management of patients with exudative AMD, IOI protocol: Injection–observational–individualization

O. Semoun^a, S.Y. Cohen^{a,b}, M. Srour^a,
C. Creuzot-Garchet^c, H. Oubraham-Mebroukine^{a,d},
L. Kodjikian^e, F. Devin^f, E.H. Souied^{a,*},
pour le Comité scientifique de la Fédération France
Macula

^a Service d'ophtalmologie, centre hospitalier intercommunal de Créteil, 40, avenue de Verdun, 94000 Créteil, France

^b Centre d'imagerie et de laser, 11, rue Bourdelle, 75015 Paris, France

^c Service d'ophtalmologie, CHU de Dijon, 14, rue Paul-Gaffarel, 21079 Dijon, France

^d Centre ophtalmologique, 1, rue Pougin-de-la-Maisonnette, 45200 Montargis, France

^e Service d'ophtalmologie, hôpital de la Croix-Rousse, groupement hospitalier Nord, hospices civils de Lyon, 103, Grande rue de la Croix-Rousse, 69317 Lyon cedex 04, France

^f Centre Monticelli-Paradis d'ophtalmologie, 433 bis, rue Paradis, 13008 Marseille, France

Reçu le 24 septembre 2016 ; accepté le 19 décembre 2016

Disponible sur Internet le 17 mars 2017

MOTS CLÉS

DMLA ;
Prise en charge ;

Résumé La dégénérescence maculaire liée à l'âge dans sa forme exsudative demeure une cause majeure de malvoyance chez les personnes de plus de 55 ans. Ce travail issu d'un groupe

[☆] Recommandations de la Fédération France Macula (FFM).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Eric.Souied@chicreteil.fr (E.H. Souied).

Protocoles
thérapeutiques

d'experts de la Fédération France Macula consiste en une revue de la littérature de l'arsenal thérapeutique dans cette indication. Au terme de cette revue, une prise en charge en 3 étapes est proposée.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

AMD;
Medical care;
Therapeutic
protocols

Summary Wet macular degeneration remains a major cause of visual impairment in people over 55 years. Through a group of experts belonging to the Federation France Macula, we review the treatment of wet AMD and provide recommendation with a 3 phases protocol called IOI.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de cécité chez les plus de 50 ans dans les pays développés [1]. En l'absence de traitement adapté, l'évolution anatomique se fait fréquemment vers la constitution d'une cicatrice fibro-atrophique, aboutissant à un scotome central. Les anti-VEGF en injection intra-vitréenne constituent aujourd'hui le traitement de première intention de la DMLA exsudative menaçant la vision centrale. Trois anti-VEGF ont démontré leur efficacité dans cette indication : le ranibizumab, l'aflibercept et le bévacizumab. Les 2 premiers disposent d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, le dernier dispose d'une Recommandation temporaire d'utilisation (RTU). À titre d'information, le libellé précis d'AMM pour les molécules citées est disponible sur le site Internet de la Haute Autorité de la santé (www.has-sante.fr).

La Fédération France Macula (FFM) propose ici une analyse des différents protocoles de traitement et une recommandation pour une prise en charge individualisée des patients atteints de DMLA exsudative. L'objectif est de définir les conditions permettant la réalisation des injections nécessaires et suffisantes à l'amélioration et au maintien de la meilleure acuité visuelle possible, dans cette maladie difficile.

Les différents protocoles thérapeutiques utilisés

Les protocoles fixes

Historiquement, il s'agit du premier protocole thérapeutique proposé avec le ranibizumab. Ce protocole prévoit des retraitements avec un intervalle régulier fixe [2,3]. Dans cette configuration, les patients reçoivent systématiquement une injection mensuelle (« Q4 »), quel que soit le degré d'activité néovasculaire. L'étude PIER, en injections trimestrielles (Q12) [4,5], a tenté de diminuer le rythme à des injections trimestrielles, avec un résultat décevant.

Un protocole bimestriel (« Q8 ») consistant en une administration systématique tous les 2 mois, après une

première phase de 3 injections mensuelles a été proposé pour l'aflibercept et a été retenu pour son libellé d'AMM [6,7]. Ce protocole a été également testé dans quelques études pilotes avec le bévacizumab ou le ranibizumab [8,9].

Ces types de protocoles fixes présentent l'avantage de la régularité de la couverture continue anti-angiogénique intra-vitréenne. Dans la pratique, ils semblent également convenir à certains patients qui vivent chaque visite comme un procès avec verdict et chaque injection nécessaire comme une mauvaise nouvelle. Les injections systématiques permettent donc à ces patients de s'habituer aux traitements intra-vitréens en évitant le stress de l'incertitude des protocoles variables.

Toutefois, le caractère fixe et répété, de manière rapprochée, de ces traitements dits « proactifs », ne sont pas adaptés au profil de récurrence de tous les patients, qui est très variable d'un patient à un autre. Certains patients n'ont pas besoin d'être retraités alors que d'autres nécessitent plus d'injections. Ils entraînent également un surcoût économique certain pour la collectivité. Mais surtout, ces protocoles exposent certains patients à des sur-traitements [10], avec une augmentation du risque d'endophtalmie, inhérent aux injections intra-vitréennes [10]. De plus, les études CATT et IVAN ont suggéré, même si cela n'est pas une certitude, un risque accru d'atrophie chorioretinienne associé aux injections mensuelles de ranibizumab ou de bévacizumab, par rapport au régime flexible [11,12].

À l'inverse, un régime fixe Q8 peut être insuffisant pour couvrir le besoin en anti-VEGF de certains patients. Les sous-traitements sont donc également possibles et ne sont pas souhaitables [10]. Cette situation est d'autant plus problématique qu'il est impossible, a priori, de savoir dans quelle catégorie les néovaisseaux choroïdiens du patient se situent.

Les protocoles « à la demande », flexibles ou PRN

L'étude PRONTO [13] a proposé une approche novatrice, originale et « réactive ». Après 3 injections mensuelles initiales (phase d'induction), les patients étaient revus mensuellement et traités uniquement en cas de baisse d'acuité significative, d'activité exsudative néovasculaire évaluée

sur la base de l'examen par tomographie en cohérence optique (OCT) ou en présence d'une hémorragie maculaire. Au cours de la première année, un traitement par ranibizumab était proposé en cas d'augmentation de l'épaisseur rétinienne centrale d'au moins 100 µm à l'OCT ou en cas d'une baisse d'acuité visuelle de 5 lettres ou plus. Au cours de la deuxième année, les patients étaient également retraités en cas de présence de fluide intra- ou sous-rétinien en OCT. Dans cette étude non contrôlée, les patients ont obtenu un gain d'acuité visuelle de 9,3 lettres à un an, avec 5,6 injections (contre 12 injections dans les études MARINA et ANCHOR). Ce schéma, dit « PRN » pour ProReNata, a vite gagné en popularité, pour devenir le schéma le plus utilisé par les rétiniologues. Par la suite, diverses études ont été menées avec ce protocole. Elles ont montré la grande variabilité du besoin en anti-VEGF au cours de la première année de traitement [13–15]. Ces mêmes études ont aussi montré qu'une certaine proportion de patients, allant de 13 à 20 %, ne présentaient plus de récurrence après les 3 premières injections d'induction [10, 15].

Elles ont de plus confirmé l'équivalence de ce protocole à des schémas mensuels en termes de gain de vision (à quelques lettres près par rapport à un régime fixe mensuel, sans différence statistiquement significative) [6, 7, 16–19] mais à la condition d'un suivi mensuel strict [20]. L'étude AURA [21] a, quant à elle, retrouvé un bénéfice visuel d'une phase d'induction initiale de 3 injections mensuelles.

Les études dites de vie réelle ont cependant montré des résultats très variables, en fonction de la qualité du suivi [22, 23], un suivi insuffisant conduisant à des sous-traitements et à des résultats décevants. Des aménagements du PRN ont donc été proposés pour en améliorer l'efficacité : lorsque le PRN comprend une série d'injections systématiques successives en cas de récurrence, on parle de « PRN renforcé » ; lorsqu'une injection est programmée de façon systématique à intervalle régulier, quelle que soit l'activité exsudative, par exemple tous les 3 mois, le PRN est dit « capé ».

Les schémas PRN ont donc leurs limites dont les principales sont la nécessité d'un contrôle mensuel strict et l'encombrement des consultations qui en résulte. Ils supposent également que la récurrence, une fois diagnostiquée lors de la consultation de contrôle, puisse être traitée sans délai, idéalement le jour même de la consultation ce qui n'est pas toujours possible dans l'organisation pratique.

Les protocoles évolutifs

L'objectif du protocole « Treat and Extend » est de diminuer le nombre de visites, tout en maintenant le gain d'acuité visuelle. Spaide [24] a proposé, après une phase d'induction de 3 IVT mensuelles, de revoir le patient à 6 semaines pour évaluation et IVT systématique. En cas d'activité exsudative, le patient est re-traité puis revu à 4 semaines. Mais en l'absence d'activité néovasculaire, le patient est également re-traité et revu à 8 semaines. Ainsi, le patient est traité à chaque visite, et l'intervalle est progressivement augmenté de 2 semaines à chaque visite, en l'absence d'exsudation, jusqu'à un maximum de 12 semaines. En présence d'exsudation, l'intervalle est diminué de 2 semaines jusqu'à un minimum de 4 semaines. Cette approche présente l'intérêt d'une individualisation

progressive du traitement mais présente également des risques évidents de sur-traitement. Quel que soit leur profil évolutif, les patients ont un minimum de 7 à 8 injections la première année selon ce protocole, même si on sait qu'une proportion de 10 % des patients n'aurait pas eu besoin de plus de 3 injections [10]. L'efficacité du protocole paraît établie [25], mais au prix d'une augmentation du nombre d'injections par rapport au PRN. C'est toutefois un protocole qui permet d'obtenir des résultats identiques dans des conditions de vraie vie, à ceux des études pivots avec injection mensuelle.

Le protocole « Observe and Plan » [26–28] repose sur le principe selon lequel le délai de réactivation exsudative après la phase d'induction va conditionner les futurs intervalles de récurrence [29]. 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. À la fin de cette série d'IVT, s'il persiste une activité néovasculaire, 3 IVT systématiques sont réalisées avec un intervalle encore diminué de 2 semaines. Mais, en l'absence d'exsudation, l'intervalle est augmenté de 2 semaines. Ce protocole permet de diminuer le nombre de visites totales sur l'année, mais présente également un risque de sur-traitement.

Variabilité individuelle de la réponse thérapeutique

Différentes études ont démontré la grande variabilité de la réponse individuelle aux anti-VEGF. Les facteurs pouvant être incriminés dans la variabilité de la réponse thérapeutique aux anti-VEGF sont l'âge du patient, le phénotype de la lésion néovasculaire, sa taille, sa durée d'évolution, la présence de fibrose ou d'atrophie, l'acuité visuelle initiale ainsi que le profil génotypique des patients. Ces études ont aussi essayé de classer les patients en fonction du type de réponse aux anti-VEGF, par exemple en bons ou mauvais répondeurs [30–35].

En 2013, dans une étude rétrospective [30] avec un suivi de 4 ans, les auteurs ont noté qu'il existait 3 groupes de patients : les bons répondeurs (21 % des patients), les mauvais répondeurs (15 %) et les « répondeurs réguliers » (64 %). Ces 3 groupes étaient définis au bout de 2 ans de suivi. En 2011, Oishi et al. [31] ont estimé à 40,6 % la proportion de patients en « rémission », c'est-à-dire avec une absence de récurrence supérieure ou égale à 6 mois. Plus récemment, un consensus mené en Grande-Bretagne a proposé de catégoriser les patients selon leur réponse fonctionnelle (bonne, partielle, pauvre ou nulle) en fonction du nombre de lettres gagnées ou perdues et selon leur réponse anatomique (bonne, partielle ou mauvaise) en fonction du pourcentage de fluide persistant [32]. La prise en charge conseillée dépendait de la combinaison de ces deux caractéristiques. Dans une série incluant 1140 yeux naïfs, Gillies et al. ont rapporté un taux de 37 % de lésions avec une exsudation persistante [33]. Rasmussen et Sander, dans une revue de la littérature [34] ont estimé à 20–30 % la proportion de patients mauvais répondeurs et à 20 % les bons répondeurs. La majorité des patients nécessitent quant à eux un suivi avec un traitement régulier. Dans une autre large série,

Gillies et al. [35] ont estimé à 12 % le taux de lésions continuellement actives. Le temps moyen d'inactivation des lésions sur la série était de 15 semaines. Dans 11,1 % des cas, une seule injection a suffi pour rendre inactive la lésion au cours du suivi. Enfin, dans une analyse rétrospective française, portant 132 yeux, Haddad et al. retrouvent que dans 63 % de cas, une période de « rémission » sans injection a été observée, pendant au moins 1 an avec un suivi d'au moins 5 ans, sous un protocole PRN. Cet argument plaide en défaveur des régimes fixes, et des injections systématiques qui ne permettent pas d'identifier et de respecter ces périodes de rémissions [36].

Au total, il n'existe donc pas un protocole unique satisfaisant pour tous les patients traités par anti-VEGF pour une DMLA exsudative, en raison de la grande variabilité de la réponse thérapeutique. Les recommandations proposées ici constituent donc un compromis sur le nombre d'injections nécessaires et suffisantes à l'amélioration et au maintien de la meilleure acuité visuelle possible

Les recommandations de la FFM chez les patients naïfs : protocole en 3 phases : IOI

Les présentes recommandations (Fig. 1) sont justifiées par :

- la variabilité de la nécessité d'injections en anti-VEGF chez les patients atteints de DMLA exsudative ;
- l'existence de protocoles de suivi et de retraitement différents, présentant tous des avantages mais aussi des limites ;
- la nécessité d'individualiser la prise en charge pour éviter sur- ou sous-traitements ;
- l'absence de consensus international sur un protocole à adopter lors du suivi des patients.

L'objectif des recommandations présentes est donc de clarifier les définitions liées au statut de la réponse thérapeutique pour chaque patient et d'apporter une solution individualisée, dans la conduite du suivi et du retraitement des patients. Cette individualisation est le fruit d'une phase d'observation attentive du profil de récurrence du patient, et permet de s'adapter à l'histoire naturelle de la maladie.

Délai d'initiation du traitement

La Fédération France Macula recommande de débuter un traitement anti-angiogénique au plus tôt, au maximum les 7 jours après le début du diagnostic de DMLA exsudative, quelle que soit la forme clinique, si cette dernière est accompagnée de signes exsudatifs intra- ou sous-rétiniens [37,38] tel que mentionné dans les recommandations de la Haute Autorité de la santé. Dans quelques cas particuliers, tels que les néovaisseaux dits quiescents, une période d'observation peut précéder la phase d'induction [39–41].

Choix de la molécule anti-VEGF

Le choix de la molécule est laissé à la libre appréciation du praticien entre le ranibizumab et l'aflibercept. L'utilisation du bévacizumab (lorsque ce dernier est disponible, et que

sa fabrication est conforme aux exigences de sécurité et de qualité) se fait sous la responsabilité du prescripteur-injecteur, hors AMM, après information du patient, dans le respect de la recommandation temporaire d'utilisation.

Phase d'induction

Nous proposons de débuter le protocole par 3 injections systématiques à un mois d'intervalle, il s'agit de la phase d'induction thérapeutique. Les mesures de l'acuité visuelle, et la réalisation d'OCT et de rétinographies ou d'examen du fond d'œil ne sont pas indispensables durant cette phase, mais nécessaires en cas de baisse d'acuité visuelle rapportée par le patient.

Phase d'observation, d'évaluation et d'ajustement

Après la phase d'induction, vient une phase dite « d'observation » pendant 6 à 9 mois. Cette période débute par une surveillance mensuelle comprenant acuité visuelle, OCT, fond d'œil ou rétinographies, avec une injection à la demande, réalisée rapidement (< 7 jours), en cas de persistance ou de réapparition de signes exsudatifs. Le patient continue bien entendu à être traité durant cette période, selon le schéma PRN.

Lors du suivi, un OCT associé au Fond d'œil et à la mesure de l'acuité visuelle sont nécessaires à chaque évaluation.

Les critères de réactivation exsudative en OCT sont les suivants, la présence d'un ou de plusieurs de ces critères justifiant un retraitement par anti-VEGF :

- présence de fluide sous- et/ou intra-rétinien, matérialisé par une lame hyporeflective, ou décollement séreux rétinien (DSR), ou de logettes œdémateuses rétiniennes ;
- présence d'un DSR « gris » [42] ;
- augmentation significative du décollement de l'épithélium pigmentaire entre 2 examens successifs ;
- augmentation de l'épaisseur rétinienne sur une même coupe suivie dans le temps ;
- hémorragie maculaire au fond d'œil attribuable à la néovascularisation.

Une angiographie à la fluorescéine peut être proposée en cas de doute sur l'activité exsudative, ainsi qu'une angiographie au vert d'indocyanine (ICG) en cas de doute sur la présence d'une vasculopathie polypoïdale ou d'une néovascularisation de type 3. Un examen systématique des 2 yeux peut être proposé à chaque visite, étant donnée qu'une détection plus précoce d'une lésion du deuxième œil peut permettre un meilleur pronostic visuel.

Lorsque le patient est revu avec un rythme fixe d'un mois, au terme de cette période d'observation, une évaluation rétrospective est menée afin de connaître le profil de récurrence du patient, en notant les délais des différents intervalles. Il s'agira de déterminer l'intervalle de récurrence du patient, et de vérifier si cet intervalle est reproductible dans le temps, conformément à différentes publications [29,40,41].

Une alternative permet d'affiner l'intervalle de suivi. À titre d'exemple, un patient qui récidiverait entre le 4^e et le 5^e mois, c'est-à-dire, 4 à 8 semaines après la dernière injection, pourrait être retraité puis surveillé à 6 semaines

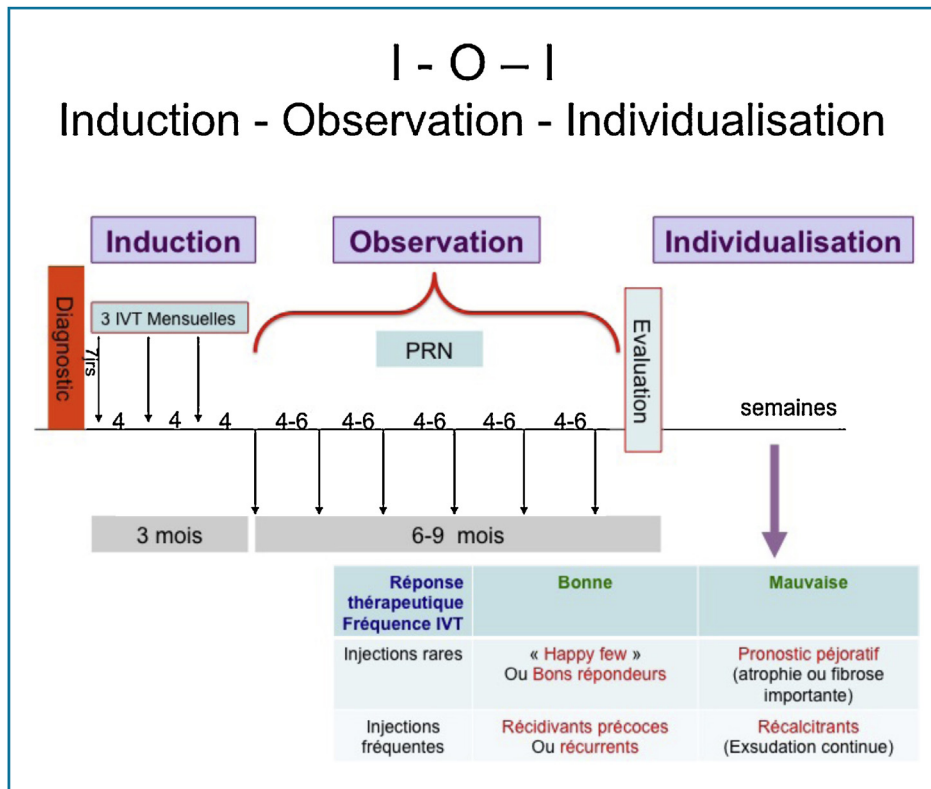


Figure 1. Schématisation du protocole IOI : injection—observation—individualisation. Après une phase d'induction de 3 IVT mensuelles, le patient est suivi mensuellement pendant 6 à 9 mois afin de déterminer son profil de récurrence, puis le protocole est individualisé en fonction de ce profil.

de façon à préciser son intervalle de récurrence. La date de la prochaine évaluation pouvant alors être définie en fonction de la date de la récurrence par rapport à la dernière injection.

Quelle que soit la méthode choisie (PRN strict avec suivi mensuel ou en faisant varier l'intervalle entre 2 contrôles), différents profils vont alors apparaître.

Les patients qui ne récidivent pas lors du suivi sont catégorisés comme « happy few » ou bons répondeurs. La phase d'observation sans aucune décision thérapeutique a donc été possible lorsque les patients n'ont présenté aucun signe de récurrence exsudative. L'intérêt de cette phase sans traitement systématique est de dépister ces patients ne nécessitant pas de traitement d'entretien après la phase d'induction initiale.

Pour tous les autres patients qui vont présenter des récurrences d'activité néovasculaire plus ou moins précoces, on distinguera :

- les patients qui ne sont jamais asséchés, présentant une persistance continue des signes exsudatifs, qui sont appelés « récalcitrants », également appelés « non-répondeurs ». Notons que nombre de ces patients sont des « répondeurs tardifs » et il y a du sens à continuer à les traiter en PRN mensuel durant la phase d'observation ;
- les patients qui présentent une récurrence quasi mensuelle sont appelés « récidivants précoces » ou récurrents ou « mauvais répondeurs » ;
- les patients qui récidivent de façon régulière, mais moins fréquente sont appelés « récidivants standard » ;

- enfin les patients ayant un profil évolutif péjoratif avec l'apparition d'une fibrose ou d'une atrophie (appréciée sur l'examen en auto fluorescence) plus ou moins associée à une persistance exsudative sont des patients associés à un « pronostic péjoratif » visuel.

Comme on le voit, cette phase d'observation—évaluation—ajustement est donc assez exigeante, avec un suivi régulier et rigoureux des patients après la phase d'induction. Elle consiste à observer et ne traiter qu'en présence de récurrence d'activité néovasculaire, mais aussi de retraiter et d'affiner la périodicité des traitements nécessaires en cas de récurrence d'activité.

Ce protocole va donc permettre une réelle individualisation du protocole thérapeutique.

Ce schéma n'est pas rigide, certains cas particuliers peuvent se présenter. En cas d'aggravation anatomique continue pendant la phase d'observation malgré un traitement bien conduit, il peut être raisonnable de changer plus précocement de molécule anti-VEGF, ou se diriger vers un protocole « PRN renforcé ». Toutefois, la première étape est de remettre en cause le diagnostic et de réaliser un bilan complet d'imagerie afin d'éliminer certains diagnostics différentiels tels qu'une chorioretinite séreuse centrale ou une lésion pseudo-vitellifome non néovascularisée. Une vasculopathie polypôidale peut également expliquer une mauvaise réponse anatomique, et le recours à une photothérapie dynamique peut s'avérer nécessaire après réalisation d'une angiographie ICG.

Tableau 1 Phase d'individualisation du protocole en fonction du profil de réponse thérapeutique.

Nombre d'IVT	Réponse thérapeutique	
	Bonne	Mauvaise
IVT rares	<i>Happy few</i> (ou bons répondeurs) Espaceur prudent	Pronostic péjoratif (atrophie, fibrose) Poursuite IVT ?
IVT fréquentes	Récidivants précoces (ou mauvais répondeurs) Récidivants standards Individualisation Récidivants irréguliers PRN, <i>Switch</i> , <i>Switch back</i> ...	Récalcitrants (exsudation continue) Poursuite PRN <i>Switch</i> , <i>Switch back</i> ...

PRN : Pro ReNata ; IVT : injections intra-vitréennes.

En cas d'atteinte du deuxième œil, la périodicité du suivi sera décidée selon le rythme de récurrence de la lésion nouvellement diagnostiquée puis selon la lésion dont la fréquence de récurrence est la plus élevée.

Phase d'individualisation ou d'entretien

Les « happy few » ou bons répondeurs

Chez ces patients, la phase d'observation sera suivie d'une extension progressive des délais des visites ultérieures (Tableau 1). Il n'y a pas de consensus sur le délai maximal d'espacement des visites, 3 à 6 mois, selon qu'il s'agisse du premier ou du deuxième œil.

Les « récalcitrants »

Chez ces patients, il peut être proposé de changer d'anti-VEGF (alternance, ou « switch ») au terme de la phase d'observation dans l'hypothèse d'une meilleure réponse anatomique avec un autre anti-VEGF.

Les « récidivants précoces » ou récurrents ou « mauvais répondeurs »

Au terme de la phase d'observation, un changement de molécule peut être essayé au terme de cette phase (alternance ou « switch »), voire de revenir vers la première molécule prescrite (« switch back ») si la réponse n'est pas meilleure ou si le patient continue de s'aggraver. Le retour à un traitement mensuel doit également être proposé.

Les « récidivants standards »

Dans ces cas, le praticien a le choix du protocole thérapeutique : poursuivre un PRN, proposer un protocole « treat and extend », un traitement basé sur l'intervalle de récurrence déterminé pendant la période d'observation. Dans ce dernier cas, les « récidivants standards » vont se voir proposer des injections systématiques selon l'intervalle de récurrence déterminé. La programmation de plusieurs injections sans examen de contrôle permet de limiter l'encombrement des consultations.

En cas d'évolution fibreuse, le traitement peut être poursuivi, selon la persistance de signes exsudatifs ou stoppé

en l'absence d'exsudation. En effet, dans ce cas, la question de la poursuite du traitement doit se poser. Une acuité visuelle inférieure à 20/400 sur une période de 12 mois associée à une atrophie centrale attestée par l'examen en autofluorescence va inciter à l'arrêt des injections intravitréennes, décision prise au cas par cas, après discussion avec le patient.

En conclusion, le traitement de la DMLA exsudative ne peut ni être standardisé ni être simplifié à l'extrême. La stratégie évolutive en 3 phases, induction–observation–individualisation proposée ici nous semble être le meilleur compromis pour éviter sous- et sur-traitements afin d'optimiser le devenir fonctionnel des patients.

Déclaration de liens d'intérêts

- O. Semoun : consultant Novartis Bayer.
 E. Souied : consultant Novartis Bayer Allergan.
 M. Srouf : consultant Novartis Bayer Allergan.
 SY Cohen : consultant Alcon, Allergan, Bayer, Novartis, Théa.
 L. Kodjikian : consultant Abbvie, Alcon, Allergan, Bayer, Krys, Novartis, Théa, Zeiss.
 H. Oubraham : consultant Bayer, Novartis, Théa.
 C. Creuzot Garcher : consultant Novartis Bausch and Lomb Allergan Bayer et Théa.
 F. Devin : Consultant Novartis Bayer Allergan.

Références

- [1] Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA* 2004;291:1900–1.
- [2] Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419–31.
- [3] Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57e5–65e5.
- [4] Regillo CD, Brown DM, Abraham P, 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.
- [5] 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;150:315e1–24e1.
- [6] Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014;121:193–201.
- [7] Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537–48.
- [8] Lushchik T, Amarakoon S, Martinez-Ciriano JP, et al. Bevacizumab in age-related macular degeneration: a randomized controlled trial on the effect of injections every 4 weeks, 6 weeks and 8 weeks. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e456–61.
- [9] Cohen SY, Maloberti B, Fajnkuchen F, et al. Bimonthly ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2014;231:80–5.
- [10] Holz FG, Amoaku W, Donate J, 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.
- [11] Grunwald JE, Pistilli M, Ying GS, et al. Comparison of age-related macular degeneration treatments trials research group. Growth of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2015;122:809–16.
- [12] Study Investigators IVAN, Chakravarthy U, Harding SP, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012;119:1399–411.
- [13] Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:43e1–58e1.
- [14] Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:1046–56.
- [15] Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, et al. Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL noninferiority randomized trial. *Ophthalmology* 2013;120:2300–9.
- [16] CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897–908.
- [17] Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, et al. GEFAL Study Group. Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL noninferiority randomized trial. *Ophthalmology* 2013;120:2300–9.
- [18] Busbee BG, Ho AC, Brown DM, et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:1046–56.
- [19] Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, 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.
- [20] Querques G, Azrya S, Martinelli D, et al. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: 24-month outcomes from a single-centre institutional setting. *Br J Ophthalmol* 2010;3:292–6.
- [21] Hykin P, Chakravarthy U, Lotery A, et al. A retrospective study of the real-life utilization and effectiveness of ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration in the UK. *Clin Ophthalmol* 2016;10:87–96.
- [22] Souied EH, Oubraham H, Mimoun G, et al. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the TWIN study. *Retina* 2015;35:1743–9.
- [23] Holz FG, Bandello F, Gillies M, et al. Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1161–7.
- [24] Spaide R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:679–80.
- [25] Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2015;122:146–52.
- [26] Mantel I, Niderprim SA, Gianniu C, et al. Reducing the clinical burden of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration using an individually planned regimen. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1192–6.
- [27] Gianniu C, Dirani A, Ferrini W, 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)* 2015;29:342–9 [Erratum in: *Eye (Lond)* 2015;29(3):450–1].
- [28] Gianniu C, Dirani A, Ferrini W, 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)* 2015;29:450–1.
- [29] Mantel I, Deli A, Iglesias K, Ambresin A. Prospective study evaluating the predictability of need for retreatment with intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:697–704.
- [30] Krüger Falk M, Kemp H, Sørensen TL. Four-year treatment results of neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab and causes for discontinuation of treatment. *Am J Ophthalmol* 2013;155:89e3–95e3.
- [31] Oishi A, Mandai M, Nishida A, et al. Remission and dropout rate of anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2011;21:777–82.
- [32] Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Lond)* 2015;29:1397–8.
- [33] Gillies MC, Walton R, Simpson JM, et al. Prospective audit of exudative age-related macular degeneration: 12-month outcomes in treatment-naïve eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:5754–60.
- [34] Rasmussen A, Sander B. Long-term longitudinal study of patients treated with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2014;25:158–63.
- [35] Gillies MC, Campain A, Walton R, et al. Time to initial clinician-reported inactivation of neovascular age-related macular degeneration treated primarily with ranibizumab. *Ophthalmology* 2015;122:589e1–94e1.
- [36] Haddad WM, Minous FL, Legeai J, Souied EH. Long term outcomes and incidence of recurrence of neovascularization in treated exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2016 [Epub ahead of print].
- [37] Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology* 2008;115:116–26.
- [38] Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013;120:2292–9.

- [39] Querques G, Srour M, Massamba N, et al. Functional characterization and multimodal imaging of treatment-naïve “quiescent” choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;21:6886–92.
- [40] Saunders DJ, Muether PS, Fauser S. A model of the ocular pharmacokinetics involved in the therapy of neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1554–9.
- [41] Muether PS, Hermann MM, Dröge K, et al. Long-term stability of vascular endothelial growth factor suppression time under ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2013;156:989e2–93e2.
- [42] Ores R, Puche N, Querques G, et al. Gray hyper-reflective subretinal exudative lesions in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014;158:354–61.