



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

## **FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année: 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

### **Evaluation de l'efficacité de l'aflibercept en 2<sup>ème</sup> ligne du traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.**

Présentée et soutenue publiquement le 30 octobre 2015 à 18h

Au Pôle Formation

**Par Carole Noyelle**

#### **JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Jean François Rouland**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur François Puisieux**

**Monsieur le Docteur Florentin Manuel Robu**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur Pierre Labalette**

# Liste des abréviations

AV : acuité visuelle

BAV : baisse d'acuité visuelle

DEP : détachement de l'épithélium pigmentaire

DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge

EMC : épaisseur maculaire centrale

EP : épithélium pigmentaire

FO : fond d'œil

IVT : injection intra vitréenne

NVC : néovascularisation choroïdienne

VEGF : vascular endothelial growth factor

# Table des matières

<b>Résumé</b>	<b>9</b>
<b>Introduction</b>	<b>11</b>
<b>Généralités</b>	<b>12</b>
<b>Objectifs de l'étude</b>	<b>22</b>
<b>Matériel et méthode</b>	<b>23</b>
<b>Analyse statistique</b>	<b>28</b>
<b>Résultats</b>	<b>29</b>
<b>Discussion</b>	<b>35</b>
<b>Conclusion</b>	<b>42</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>43</b>

# Résumé

## Contexte

Depuis 10 ans, les injections intra-vitréennes (IVT) d'anti-VEGF (ranibizumab et le bevacizumab) sont le traitement de référence de la DMLA exsudative. L'arsenal thérapeutique a été complété en 2011 par un nouvel anti-VEGF : l'aflibercept.

L'objectif de cette étude a été d'évaluer chez les patients atteints de DMLA exsudative réfractaires au ranibizumab et/ou bevacizumab, l'efficacité anatomique et fonctionnelle de l'aflibercept.

## Méthode

Entre décembre 2013 et juillet 2014, nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique chez les patients atteints d'une DMLA exsudative réfractaires au ranibizumab et/ou bevacizumab et traités par IVT d'aflibercept. Pour chaque patient nous avons recueilli : les données démographiques, le nombre et le type d'IVT avant aflibercept, le délai entre la dernière IVT de ranibizumab et/ou bevacizumab et l'aflibercept, la meilleure acuité visuelle (AV), l'épaisseur maculaire centrale en  $\mu\text{m}$  (EMC), la présence de fluide intra et/ou sous rétinien, la présence et la hauteur d'un éventuel décollement épithélial pigmentaire (DEP) avant, après 3 IVT et à 1 an des IVT d'aflibercept.

## Résultats

40 yeux de 36 patients (18 femmes) ont été inclus dans l'étude. La moyenne d'âge était de 79 ans. Le nombre moyen d'IVT administré avant l'aflibercept était de 12,8. L'AV moyenne avant, après 3 IVT et après 1 an de traitement par aflibercept a été respectivement de 58, 60 et 60 (NS ;  $p > 0,1$ ).

L'EMC avant, après 3 IVT et après 1 an de traitement par aflibercept a été respectivement de 326, 280 et 250 ( $p < 0,0001$ ). 92,5% des yeux présentaient un DEP. La hauteur moyenne du DEP en  $\mu\text{m}$  était respectivement de 225, 185 et 182 avant aflibercept, après 3IVT et à 1 an de traitement par aflibercept ( $p < 0,0002$ ).

### **Conclusion**

Nous avons noté une amélioration anatomique significative et une stabilisation de l'AV chez nos patients. L'aflibercept pourrait être une alternative intéressante chez les patients réfractaires aux autres anti-VEGF dans la DMLA exsudative.

# Introduction

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une pathologie maculaire chronique et multifactorielle. Elle représente la première cause de cécité dans les pays développés chez les patients de plus de 50 ans (1).

Le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) est un facteur de croissance avec un rôle majeur dans l'angiogenèse et l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Des études multicentriques ont prouvé l'efficacité anatomique et fonctionnelle ainsi que l'innocuité des injections intra-vitréennes (IVT) d'anti-VEGF dans la DMLA exsudative (2- 15). Ces améliorations sont le plus souvent transitoires et nécessitent des IVT régulières. Par ailleurs, on constate au cours du temps, une diminution de l'efficacité du traitement par les anti-VEGF traditionnels que sont le ranibizumab et le bevacizumab. Ce phénomène est souvent mis sur le compte du phénomène de tachyphylaxie ou de l'évolution naturelle de la maladie.

Un nouvel anti-VEGF, l'aflibercept, a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication en novembre 2011. Son efficacité chez les patients naïfs de tout traitement a été mise en évidence et il est rapidement devenu une alternative thérapeutique pour les patients réfractaires aux autres anti-VEGF (7-15).

L'objectif de cette étude a été d'évaluer l'efficacité anatomique et fonctionnelle de l'aflibercept à court et moyen terme chez les patients atteints d'une DMLA exsudative réfractaires au traitement par ranibizumab et/ou bevacizumab.

# Généralités

La DMLA est une pathologie dégénérative de la partie centrale de la rétine (macula). Le premier stade de la DMLA est la maculopathie liée à l'âge (MLA), asymptomatique, caractérisée par la présence de drusen (dépôts de matériel amorphe dans la rétine) et/ou d'altérations de l'épithélium pigmentaire (EP).

La DMLA est un stade plus avancé, symptomatique, divisée en DMLA atrophique (atrophie géographique de l'EP) et DMLA exsudative (apparition de néovaisseaux choroïdiens avec ou sans décollement de l'EP).

Les mécanismes physiopathologiques expliquant le développement d'une DMLA sont complexes, et font intervenir des modifications tissulaires physiologiques (accumulation de lipofuscine, épaissement et calcification de la membrane de Bruch, réduction de la perméabilité de la couche choriocapillaire), et des modifications tissulaires pathologiques (disparition localisée de l'EP et des photorécepteurs, apparition et développement de néovaisseaux provenant de la choroïde) (16-20).

Les principaux facteurs de risque de DMLA sont : l'âge (21), l'existence d'une MLA (22-24), l'origine ethnique caucasienne (48-50), le tabagisme (25, 26) et deux gènes de susceptibilité (27) : le gène codant pour le facteur H (28) et le gène ARM2 (29-34). La couleur claire de l'iris (35- 37), le sexe féminin (43), l'alcool (38), l'hypertension artérielle (39, 40), les antécédents cardio-vasculaires (41, 42) et l'obésité (44-47) sont des facteurs de risque plus controversés.

Les principaux diagnostics différentiels de la DMLA sont : la vasculopathie polypoïdale, la chorioretinite séreuse centrale, l'épithéliopathie rétinienne diffuse et les autres pathologies dégénératives (dystrophie pseudo vitelliforme, dystrophie réticulée...).

Le diagnostic est principalement clinique ; les examens complémentaires que sont l'angiographie à la fluorescéine, l'OCT et bientôt l'angio-OCT, sont surtout utiles pour le suivi et l'évaluation de l'efficacité d'un éventuel traitement.

Concernant le traitement, certaines règles hygiéno-diététiques sont recommandées. Il faut en effet arrêter de fumer, favoriser une alimentation riche en oméga 3, en lutéine et en poisson (51-53) et conseiller une activité physique régulière (54). Il est également conseillé de prendre des compléments vitaminiques (55, 56).

Il n'existe aucun traitement spécifique pour la DMLA atrophique (57).

Concernant la DMLA exsudative, la photocoagulation au laser et la photothérapie dynamique ont des indications restreintes. Le principal traitement repose sur les IVT d'anti-VEGF.

- Les principaux anti-VEGF

Les 3 molécules ayant reçues l'agrément pour cette indication sont :

**- Le ranibizumab : Lucentis®**



Il s'agit d'un fragment d'anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le VEGF de type A. Il empêche la prolifération des cellules endothéliales, la néovascularisation et s'oppose à la perméabilité vasculaire. Il a donc un effet antiprolifératif et anti-exsudatif. Son prix unitaire au 1<sup>er</sup> avril 2015 était de: 738,69 euros.

Les principales études prospectives randomisées ayant prouvé son efficacité sont : MARINA (2), ANCHOR (3) et PIER (4).

Les modalités d'injections et de réinjection ont bien été définies (figure 1) : après la phase d'induction comportant 3 IVT d'anti-VEGF espacée d'un mois, 2 principaux schémas thérapeutiques sont utilisés :

Le protocole « pro re nata » (PRN) (58-61): cette méthode repose sur un rythme de contrôles fixes, le plus souvent mensuel. Une nouvelle IVT est programmée selon les résultats de l'AV et de l'OCT. L'inconvénient de cette méthode est la lourdeur d'un contrôle mensuel et la tentation d'espacer les contrôles chez les patients ne présentant pas de signe d'exsudation. Il s'agit cependant d'un schéma qui a montré son efficacité et qui permet de diminuer le nombre d'IVT.

Le protocole « Inject and Extend » (62, 63) : cette méthode nécessite la réalisation d'IVT alors que le patient ne présente pas de signe de récurrence. Il s'agit d'anticiper la reprise ultérieure des phénomènes exsudatifs afin d'espacer progressivement les IVT. L'espace maximal entre 2 injections ne doit pas dépasser 12 semaines. L'avantage de cette méthode est la diminution de l'anxiété du patient qui n'attend pas le « verdict » de la consultation. Son inconvénient principal est l'absence de validation clinique et la possibilité de complications post-IVT chez un patient asymptomatique.



*Figure 1 : Stratégie de traitement pour le ranibizumab.*

#### **- Le bevacizumab : Avastin®**

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui se lie au VEGF et empêche la liaison sur son récepteur.

Cette molécule possède depuis 2005 l'AMM pour les cancers colorectaux métastasés (Avastin®).

Depuis peu, et après que toutes les études (5, 6) aient conclu à une efficacité similaire avec le ranibizumab, il est utilisé dans le traitement des DMLA exsudatives.

Il n'était en pratique qu'un « générique accidentel » du ranibizumab mais depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2015 le ministère de la santé a autorisé le remboursement du bevacizumab dans le traitement de la DMLA. Son prix de revient est estimé à : 10 euros la seringue de 10mg/ml.

Le protocole de traitement et de retraitement est le même que pour le ranibizumab.

#### **- L'aflibercept : Eylea®**

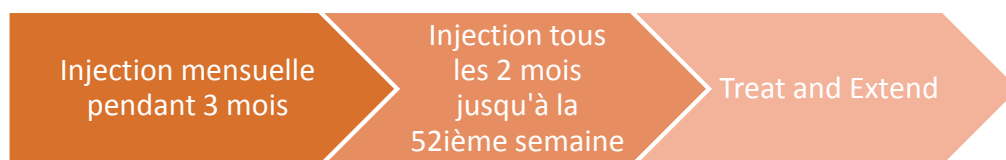
Ce « VEGF trap-eye » est une protéine de fusion soluble qui se lie aux 2 isoformes du VEGF mais aussi et, à la différence du ranibizumab, au PlGF (Placental Growth Factor).

La dose recommandée par injection est de 2mg soit 50 microlitres.

Son prix unitaire au 1<sup>er</sup> septembre 2015 est de 730 euros.

Les études VIEW 1 et 2 ont montré une efficacité et une tolérance similaire au ranibizumab (12-15).

Le schéma de traitement et de retraitement est le suivant (figure 2) : 1 IVT mensuelle durant trois mois consécutifs puis une IVT tous les deux mois jusqu'à la 52<sup>ème</sup> semaine. Au-delà de la 52<sup>ème</sup> semaine (dès la deuxième année), un schéma de type « Inject and Extend » peut être mis en place mais reste à l'appréciation du médecin (13, 14).



*Figure 2 : Stratégie de traitement pour l'aflibercept.*

- Les complications des IVT d'anti-VEGF

Elles peuvent être classées en graves, modérées et minimes.

- Graves (incidence <0,1%) : endophthalmie, déchirure et décollement de rétine, cataracte traumatique.
- Modérées (incidence <1%) : inflammation intraoculaire sévère, élévation importante de la pression intraoculaire (PIO).

- Minimales (incidence >10%) : hémorragie conjonctivale, douleur oculaire, sensation de corps étrangers, corps flottants, décollement postérieur du vitré, augmentation légère de la PIO, trouble visuel.

Le risque d'événement thromboembolique a varié en fonction du dosage de l'anti-VEGF : il a été de 1,2% et de 0,3% pour respectivement 0,5 mg et 0,3 mg de ranibizumab (64). Les mêmes résultats ont été retrouvés pour le bevacizumab (65) et l'aflibercept (66, 67).

- Réponse globale aux anti-VEGF

On estime que 15 à 20% des patients répondent très favorablement au traitement avec peu d'IVT d'entretien pour le maintien d'une bonne AV. Une proportion quasi équivalente de patients ne répond que de façon très médiocre au traitement avec une dégradation progressive de l'AV malgré des IVT fréquentes. Enfin pour la majorité des patients (2/3 environ), un suivi et des retraitements réguliers restent nécessaires pour maintenir une bonne AV (68,69). L'étude SEVEN UP analysant à distance les patients des études MARINA et ANCHOR retrouve des résultats concordants à ces données (70). Le nombre d'IVT nécessaire au maintien de l'AV reste difficile à définir précisément sur le long terme (71-74).

Enfin, il faut connaître l'existence de « répondeurs lents », d'abord observé dans l'étude HARBOR puis retrouvé dans les études ARCHOR, MARINA et CATT (75) : pour environ 15% des patients, un gain d'AV n'ait obtenu qu'à la fin de la première année de traitement (75). La poursuite du traitement par IVT semble donc justifiée même en l'absence d'amélioration initiale.

- Conduite à tenir en cas de mauvaise réponse aux anti-VEGF

Devant une réponse sous-optimale et la persistance de fluide il faut évoquer :

- *une erreur diagnostique :*

Rappelons en effet:

- ✓ que toute pathologie exsudative maculaire n'est pas une DMLA
- ✓ qu'une lésion hyporéflexive en OCT peut être liée à un mécanisme dégénératif, et ne correspond pas forcément à une exsudation,
- ✓ que les anti-VEGF n'ont aucune activité sur les lésions dégénératives,
- ✓ que ce n'est pas parce que les anti-VEGF sont efficaces que la pathologie est une DMLA.

- *une inefficacité thérapeutique :*

L'aflibercept représente une alternative thérapeutique naturelle chez les patients répondant mal ou insuffisamment au traitement par ranibizumab, et plus particulièrement en cas de fluide persistant malgré un traitement mensuel.

- *changement de ligne d'anti-VEGF (switchs thérapeutiques) :*

Plusieurs études ont analysé les effets de ces *switchs* thérapeutiques :

Dans l'étude rétrospective menée par Cho et coll (76), 353 yeux atteints de DMLA exsudative ont été traités par ranibizumab 0,5mg et/ou bevacizumab 1,25mg. Vingt-huit yeux de 28 patients avaient une persistance du fluide en OCT après avoir reçu en

moyenne 20 IVT de ranibizumab et/ou bevacizumab. A 1 mois et donc après une IVT unique d'aflibercept 2 mg, 25 yeux (89% des cas) ont présenté une amélioration anatomique et 5 yeux (15% des cas) ne présentaient plus de fluide, l'AV est restée stable. A 6 mois et après 4,4 IVT d'aflibercept en moyenne, l'épaisseur maculaire centrale (EMC) a diminué de 274  $\mu\text{m}$  en moyenne ; 18 yeux (64% des cas) ont présenté une amélioration anatomique et 7 yeux (25% des cas) ne présentaient plus de fluide.

L'étude menée par Yonekawa et coll. (77) a inclus 102 yeux de 94 patients (68 yeux réfractaires et 34 yeux présentant des récurrences fréquentes) ayant reçu en moyenne 20,4 IVT de ranibizumab et/ou bevacizumab puis 3,8 IVT d'aflibercept. L'AV est restée stable (20/50) avant le switch et 1 mois après la première IVT d'aflibercept. Par contre, l'EMC s'est améliorée avec une diminution du fluide intra et sous rétinien.

L'étude conduite par Messenger et coll. (78) a inclus 190 yeux ayant reçu en moyenne 7,4 IVT de ranibizumab et/ou bevacizumab avant d'être traités par aflibercept. Ces patients ont alors reçu en moyenne 7,2 IVT d'aflibercept dans l'année qui a suivi le switch thérapeutique. Au terme de ces douze mois de traitement, l'AV moyenne est restée inchangée mais l'EMC a diminué de 324 à 299  $\mu\text{m}$  en moyenne.

L'aflibercept permettrait de stabiliser l'AV et de réduire le rythme des IVT chez les patients présentant des lésions considérées sévères et répondant peu ou pas au traitement par ranibizumab et/ou bevacizumab (79).

Patel et coll a rapporté le cas de 3 patients (3 yeux) présentant un large DEP sévère associé à la présence de fluide sous-rétinien chez des patients traités au préalable par ranibizumab et/ou bevacizumab. Le traitement par aflibercept a permis de faire disparaître le fluide sous-rétinien avec une large résorption du DEP après seulement 3 mois de traitement (79).

De même, une étude rétrospective menée par Fasnacht-Riederle et coll incluant 96 yeux (dont 82 avec un DEP) traités par ranibizumab et/ou bevacizumab, a montré que le *switch* thérapeutique vers l'aflibercept a permis de réduire la hauteur du DEP de 46 µm en moyenne 1 mois après la 3<sup>ième</sup> injection (80).

- Les perspectives thérapeutiques

Les principaux traitements en cours d'évaluation dans la DMLA exsudative sont :

**L'inhibiteur de la tyrosine kinase X-82** : d'administration orale, cette tyrosine kinase bloque à la fois le VEGF et le PDGF. Il s'agit d'un agent dérivé d'un traitement anticancéreux, le malate de sunitinib.

Une étude récente de phase I sur 35 patients réfractaires aux IVT d'anti-VEGF, traités 6 mois avec 6 doses différentes et suivis cliniquement toutes les 4 semaines. Vingt-cinq patients ont terminé l'étude et ont pour la plupart maintenu leur AV (gain d'AV moyen de +4,8 lettres à 6 mois) et 80% n'ont eu besoin d'aucune IVT de secours au cours des 6 mois (81).

Les principaux effets secondaires observés étaient chez 3 patients une élévation des transaminases et chez 2 patients des symptômes digestifs (nausées et diarrhées)

Une étude de phase II vient de commencer pour ce traitement.

**La squalamine lactate 0,2% (OHR-102)** : cette molécule s'administre en topique et inhibe le VEGF, le PDGF et le bFGF.

Ce traitement a été évalué au cours d'une étude de phase II appelé IMPACT (82). Cent quarante-deux patients atteints de DMLA exsudative et naïfs de traitement ont reçu un collyre OHR-102 ou un collyre placebo tout au long du suivi ainsi qu'une IVT initiale de ranibizumab puis en régime PRN. L'AV initiale était de 59,1 lettres et les patients souffraient dans 51% des cas de néovaisseaux occultes et dans 49% des cas de néovaisseaux visibles. Dans les 2 groupes, le taux de retraitement mensuel était identique. Le gain d'AV était toutefois meilleur quand les patients étaient traités par OHR-102 + ranibizumab *versus* ranibizumab seul avec cependant des variations en fonction du type de néovaisseaux (un effet supérieur en cas de néovaisseaux à prédominance visible ou occulte de faible taille). Le traitement était par ailleurs très bien toléré.

**Les anti-PDGFs (Fovista®) :** Il s'agit d'un traitement d'administration intra-vitréenne ayant pour vocation d'être combiné aux IVT d'anti-VEGF. Le PDGF-B est un facteur de croissance qui contrôle le recrutement, la croissance et la survie des péricytes. Les péricytes sont connus pour être des facteurs de résistance aux anti-VEGF, alors que les traitements par anti-VEGF vont justement stimuler la sécrétion de PDGF et stimuler les péricytes constituant un cercle vicieux. L'action de Fovista® est de décoller les péricytes des néovaisseaux pour que les anti-VEGF puissent venir au contact des cellules endothéliales (83). L'inhibition du PDGF augmente donc la sensibilité des cellules endothéliales aux anti-VEGF et entraîne une régression du processus néovasculaire ainsi qu'un effet antifibrotique contrôlant la réaction cicatricielle.



# Objectifs de l'étude

**Les objectifs de notre étude ont été :**

## **Objectif primaire**

Evaluer l'efficacité anatomique et fonctionnelle d'un *switch* thérapeutique vers l'aflibercept en cas de DMLA exsudative résistante au ranibizumab et/ou bevacizumab.

## **Objectif secondaire**

Evaluer les effets secondaires sévères après IVT d'aflibercept.

# Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique réalisée de décembre 2013 à juillet 2014 dans le service d'ophtalmologie du CHRU de Lille (Pr J.F Rouland).

## ➤ Patients

- Critères d'inclusions

Nous avons inclus tous les patients consécutifs présentant une DMLA exsudative résistante au ranibizumab et/ou bevacizumab, traitées en 2<sup>ème</sup> ligne par IVT d'aflibercept. Le diagnostic de DMLA a été confirmé par l'optical cohérence tomography (OCT) chez tous les patients, parfois complété d'angiographie à la fluorescéine.

Les patients ont été considérés réfractaires au ranibizumab et/ou bevacizumab après au moins 3 IVT de 0,5mg de ranibizumab ou 1,25 mg de bevacizumab sur une période de plus de 4 mois, avec une persistance ou une augmentation du fluide sous ou intrarétinien et/ou DEP observé sur au moins une coupe d'OCT.

- **Critères d'exclusions**

Les patients ont été exclus de l'étude en cas :

- de non-respect d'1 IVT mensuelle durant trois mois consécutifs après le *switch*,
- d'antécédent de chirurgie intra oculaire, à l'exception d'une chirurgie de la cataracte remontant à plus de 6 mois,
- d'antécédent de photocoagulation au laser,
- de glaucome ou d'uvéite non contrôlé,
- de pathologie oculaire autre que la DMLA pouvant affecter l'AV.

➤ **Modalités du traitement par aflibercept**

Tous les patients ont bénéficié d'un traitement d'attaque par 1 IVT d'aflibercept pendant 3 mois consécutifs.

Le suivi a ensuite été réalisé selon le schéma PRN : suivi mensuel avec examen clinique (AV, FO) et OCT et renouvellement d'une IVT d'aflibercept en cas de baisse d'AV, d'une nouvelle hémorragie au FO, de fluide sous ou intrarétinien persistant ou récurrent visible à l'OCT. Le suivi global des patients dans ce travail a été réalisé à partir de la 1<sup>ère</sup> IVT d'aflibercept et pour une durée de 1 an.

➤ **Données recueillies**

Pour chaque patient nous avons recueilli :

- les données démographiques,
  
- le type et le nombre d'IVT administrés avant les IVT d'aflibercept,
  
- la période de *Wash out* définissant l'intervalle de temps entre la dernière IVT de ranibizumab et/ou bevacizumab et la première IVT d'aflibercept. En effet, cette période a été déterminante dans l'efficacité du *switch* vers l'aflibercept (114),
  
- la meilleure AV avant, après 3 IVT d'aflibercept et à un an (recueilli en Monoyer et convertie en score EDTRS),
  
- l'EMC (figure 3) avant, après 3 IVT d'aflibercept et à un an (mesurée à l'OCT). Par souci d'uniformisation et de reproductibilité, nous avons manuellement identifié le centre de la fovéola qui correspond à la zone où les fibres de Henlé forme une voussure inverse à la dépression fovéolaire et où la réflectivité de la ligne de profil antérieure est la plus importante. Conformément à la littérature (84), en cas d'absence de point hyperreflectif fovéolaire ou si celui-ci était présent sur plus d'une coupe, la coupe où la couche des segments externes était la plus épaisse a été choisie. L'épaisseur maculaire a été mesurée entre la surface vitréo-rétinienne et la membrane de Bruch exprimée en  $\mu\text{m}$ ,

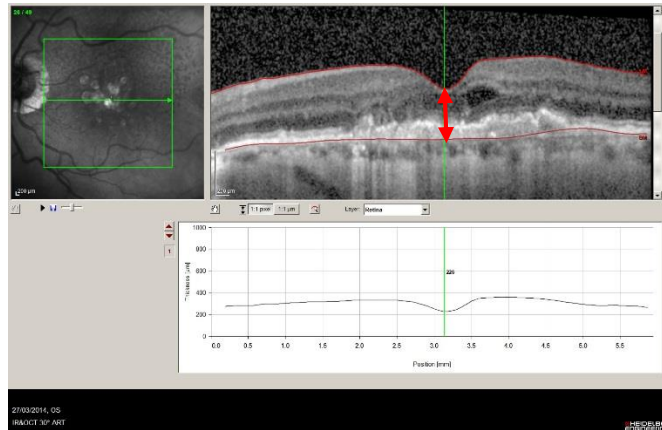


Figure 3 : Mesure de l'épaisseur maculaire centrale.

- la présence de fluide sous ou intrarétinien avant, après 3 IVT d'affibercept et à un an,
- la présence et la hauteur maximale d'un DEP (figure 4) avant, après 3 IVT d'affibercept et à un an.

Un DEP a été défini sur l'OCT comme une élévation de l'EP hyperréflective au-dessus d'une zone hyporéfléctive presque optiquement vide. La hauteur maximale du DEP a été mesurée manuellement entre la membrane de Bruch et l'EP.

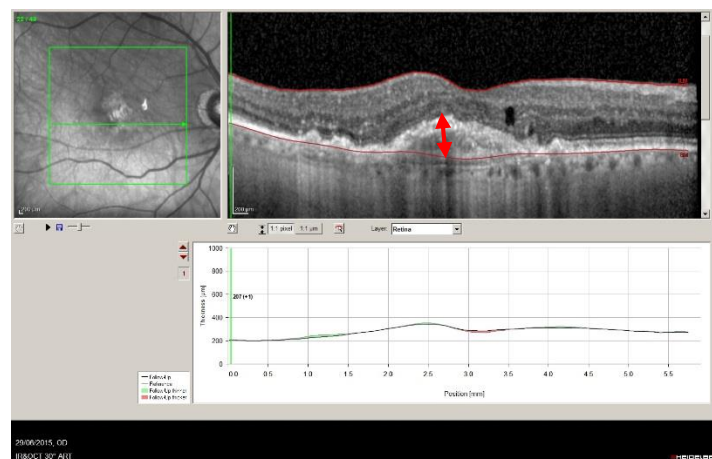


Figure 4 : Mesure de la hauteur maximale d'un DEP.

Les modifications de quantité de fluide intra ou sous rétinien et la hauteur du DEP ont été décrites comme : résolution complète, amélioration partielle, stable ou aggravation.

La résolution complète a été définie comme une résorption complète du fluide sous ou intrarétinien et l'amélioration partielle comme une réduction significative avec persistance du fluide. L'état stable a été défini par l'absence de modification ou une modification minime de quantité de fluide. L'aggravation a été définie par une augmentation significative de la quantité de fluide.

Les modifications de la hauteur du DEP ont répondu aux mêmes définitions.

Nous avons utilisé l'OCT Heidelberg spectralis (figure 5) reconnu pour sa fiabilité et sa bonne reproductibilité dans la mesure de l'EMC (85, 86).



*Figure 5 : OCT Heidelberg spectralis du CHRU de Lille.*

# Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS V9.3.

L'analyse de la variance en mesures répétées a été réalisée à l'aide du test de Fisher.

Une valeur de  $p < 0,05$  est considérée comme significative.

# Résultats

Nous avons inclus 40 yeux de 36 patients (18 femmes). L'âge moyen a été de 79 ans (Extrêmes, 64-93). Le suivi global a été de 1 an depuis la première IVT d'aflibercept.

Le nombre moyen d'IVT administré tout type d'anti-VEGF confondu avant l'administration d'aflibercept a été de 12,8 (3-33).

Trente-huit des 40 yeux ont reçu un traitement antérieur par ranibizumab et 2 un traitement par ranibizumab et bevacizumab.

Avant le *switch* vers l'aflibercept et parmi les 40 yeux, nous avons observé 32 yeux avec du fluide sous ou intrarétinien associés à un DEP, 5 yeux avec un DEP isolé (soit 37 yeux avec DEP) et 3 yeux avec du fluide sous ou intrarétinien isolé.

Le tableau 1 résume les caractéristiques cliniques des patients *switchés* de bevacizumab-ranibizumab vers l'aflibercept.

La meilleure AV, en échelle EDTRS, avant, après 3 IVT et à 1 an était respectivement (figure 6) : 58,25 (SD : 22, 63) ; 60,25 (SD : 22, 07) et 59,63 (SD : 22,40) (NS ;  $p > 0,1$ ).

On ne retrouve donc pas d'amélioration significative de l'AV au cours du temps.



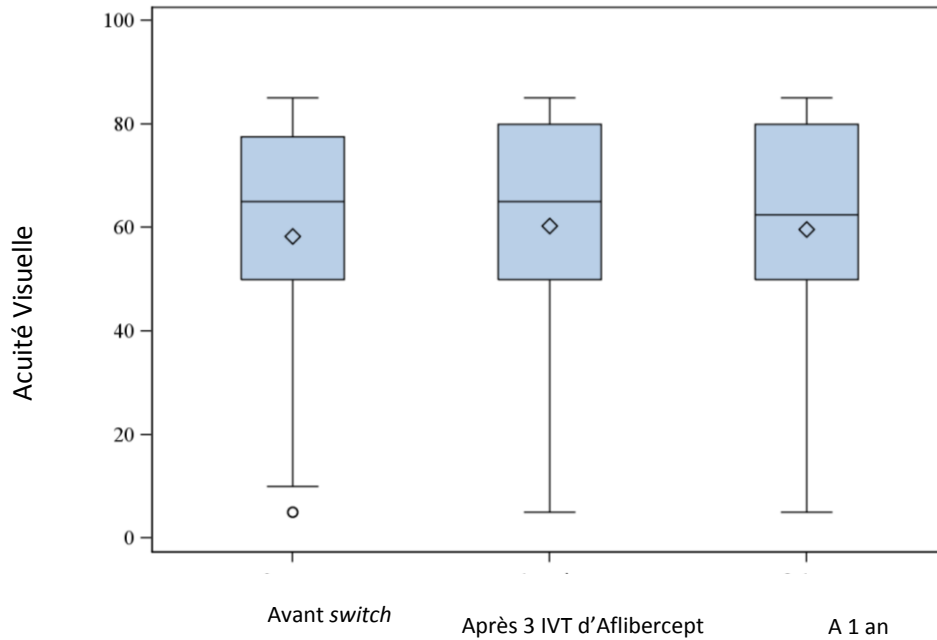


Figure 6 : Evolution de l'AV dans le temps.

L'EMC, en  $\mu\text{m}$ , avant, après 3 IVT et à 1 an était respectivement (figure 7) : 326, 4 (SD : 135,3) ; 280,0 (SD : 153,2) et 250, 1 (SD : 128,2) ( $p < 0,0001$ ).

On retrouve donc une amélioration significative de l'EMC dans le temps.

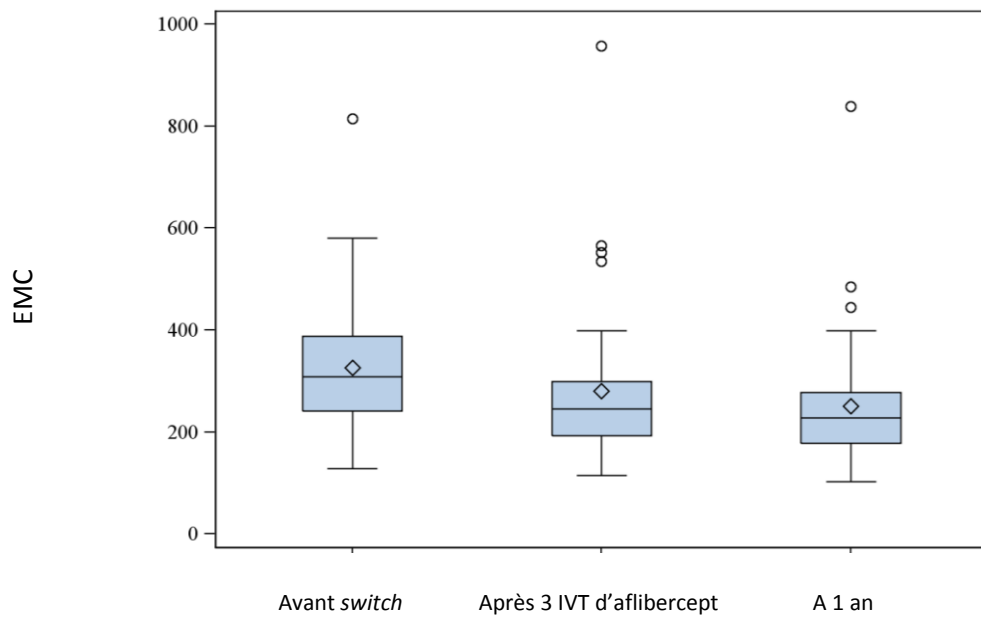


Figure 7 : Evolution de l'EMC dans le temps.

La hauteur maximale du DEP, en  $\mu\text{m}$ , avant, après 3 IVT et à 1 an était respectivement (figure 8) : 224,9 (SD : 117,3) ; 184, 9 (SD : 103, 3) et 181, 7 (SD : 100,5) ( $p < 0,0002$ ).

On retrouve donc une amélioration significative de la hauteur des DEP dans le temps.

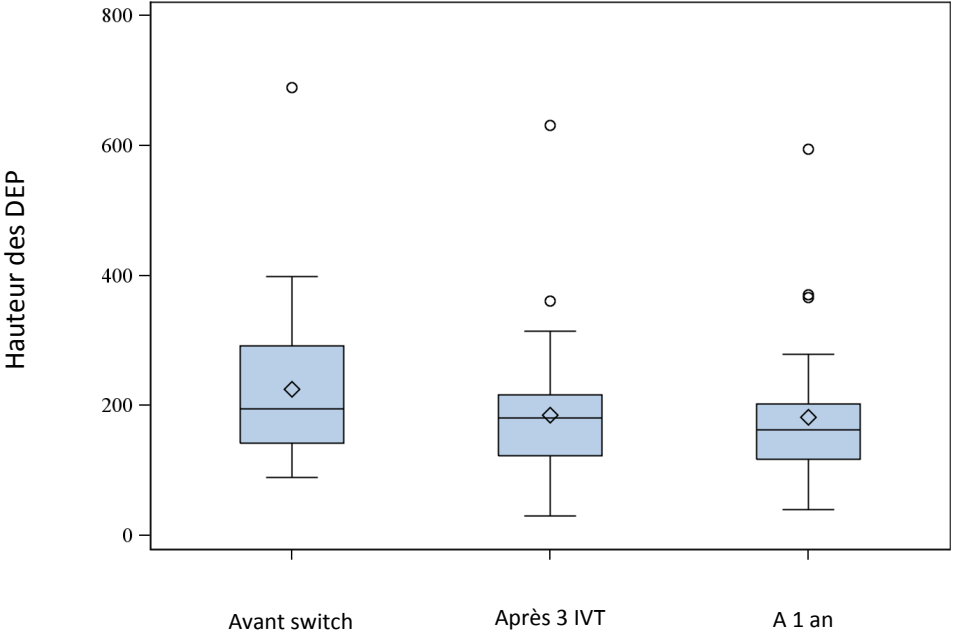


Figure 8 : Evolution de la hauteur des DEP dans le temps.

<b>Nombre moyen d'IVT avant aflibercept</b>	<b>12,8</b>
<b>Nombre moyen d'IVT d'aflibercept</b>	<b>5,4</b>
<b>Période moyenne de wash out (semaines)</b>	<b>18</b>
<b>Meilleure AV* (SD) (p &gt; 0,1)</b>	
Avant aflibercept	58, 25 (22, 63)
Après 3 IVT	60, 25 (22, 07)
A 1 an	59, 63 (22,40)
<b>Épaisseur maculaire centrale** (SD) (p &lt; 0,0001)</b>	
Avant aflibercept	326, 4 (135, 3)
Après 3 IVT	280, 0 (153, 2)
A 1 an	250, 1 (128, 2)
<b>Hauteur moyenne du DEP** (SD) (p &lt; 0,0002)</b>	
Avant aflibercept	224, 9 (117,3)
Après 3 IVT	184, 9 (103, 3)
A 1 an	181, 7 (100,5)

*Tableau 1 : Caractéristiques des patients switchés vers l'aflibercept.*

\* Echelle EDTRS ; \*\*  $\mu\text{m}$

### **Résultats des 35 yeux avec fluide sous ou intrarétinien présent avant le switch**

- après 3 IVT

Dix-huit présentaient une résolution complète ; 8 une amélioration partielle et 9 restaient stables.

- à 1 an

Vingt-trois présentaient une résolution complète ; 6 une amélioration partielle et 4 restaient stables. On note pour 2 yeux une aggravation significative de l'exsudation avec augmentation de l'EMC.

### **Résultats des 37 yeux avec DEP présent avant le switch**

- après 3 IVT

Six présentaient une résolution complète ; 12 une amélioration partielle et 19 restaient stable. Aucun patient ne s'est aggravé.

- à un an

Six présentaient une résolution complète ; 16 une amélioration partielle et 12 sont restés stables. On note pour 3 yeux une augmentation significative de la hauteur de la DEP.

Le tableau 2 montre les résultats des IVT d'aflibercept en OCT sur le fluide intra ou sous rétinien et les DEP à 3 mois et à 1 an après instauration du traitement par aflibercept.

OCT	Avant aflibercept	Après 3 IVT				A 1 an			
Evolution		RC	AP	S	A	RC	AP	S	A
<b>Fluide intra/ sous rétinien</b>	<b>35</b>	<b>18</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>23</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>2</b>
<b>Sans DEP</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Avec DEP</b>	<b>32</b>	<b>18</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>22</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>2</b>
<b>DEP</b>	<b>37</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>19</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>16</b>	<b>12</b>	<b>3</b>

*Tableau 2 : Evolution de la quantité de fluide rétinien et de la hauteur des DEP après 3 IVT et à un an par rapport à avant le switch.*

RC : résolution complète  
 AP : amélioration partielle  
 S : stable  
 A : aggravation

Aucun des patients n'a présenté d'effets secondaires graves oculaires (endophtalmie, décollement de rétine, augmentation sévère de la PIO) ou systémique (événements thromboemboliques) consécutif aux IVT d'aflibercept.

Les 3 images suivantes (figures 7, 8 et 9) montrent l'évolution favorable du profil fovéolaire avant, après 3 IVT et à un an chez un même patient :

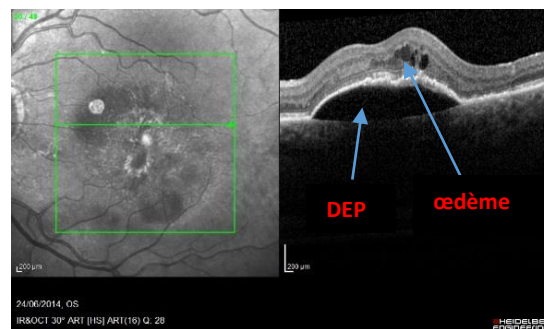


Figure 9 : Profil fovéolaire avant le switch d'aflibercept.

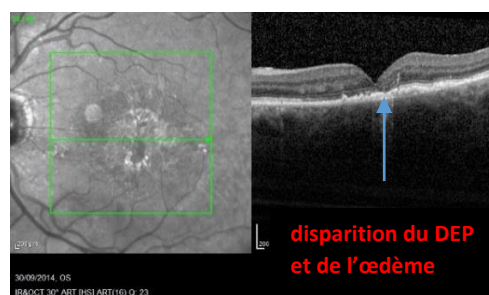


Figure 10 : Profil fovéolaire après 3 IVT.

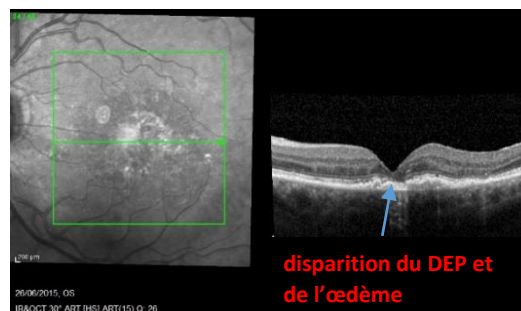


Figure 11 : Profil fovéolaire à 1 an.

# Discussion

## 1. Résultats anatomiques

- **Fluide intra/sous rétinien**

Dans notre étude il existe de manière significative une amélioration anatomique du fluide intra et/ou sous rétinien dès la 3<sup>ième</sup> IVT d'aflibercept qui se maintient jusqu'à la fin du suivi.

Presque toutes les études publiées retrouvent une amélioration anatomique après switch vers l'aflibercept (87-100). Plusieurs explications à cela ont été proposées :

Tout d'abord la structure même de l'aflibercept pourrait expliquer sa plus grande efficacité. En effet, l'aflibercept se lie au VEGF-A avec 100 fois plus d'affinité que le ranibizumab ou le bevacizumab (101, 102). De plus, contrairement au ranibizumab et au bevacizumab, l'aflibercept cible d'autres facteurs de croissance tel que le VEGF-B et le PLGF (102-106).

L'aflibercept aurait également une activité biologique prolongée. Stewart et Rosenfeld ont établi un modèle mathématique pour confirmer cette hypothèse (107). Ils ont montré que 79 jours après une IVT d'aflibercept (1,15mg), l'activité biologique sur le VEGF était comparable à celle du ranibizumab à 30 jours. La durée peut varier selon la dose injectée et après une IVT de 0,5, de 2 et de 4 mg d'aflibercept, l'activité biologique intra-vitréenne était respectivement de 73, 83 et 87 jours. Ainsi la durée d'action d'une IVT d'aflibercept pourrait atteindre 10 à 12 semaines.

Le ranibizumab et le bevacizumab ont quant à eux la même cible (108), le VEGF-A. Le *switch* d'une molécule vers l'autre n'a apporté aucun bénéfice (109,110).

De plus, certaines études ont suggéré que certains patients traités par IVT répétées de ranibizumab et/ou bevacizumab développaient une tachyphylaxie (111, 112) et 2% des patients initialement répondeurs aux traitements devenaient moins sensibles au traitement (113). Le mécanisme est mal connu et ce phénomène de tachyphylaxie survient après un nombre variable d'IVT. Gasperini et al ont montré que 81% des patients considérés non répondeurs au ranibizumab ou au bevacizumab en raison du phénomène de tachyphylaxie, répondaient favorablement après *switch* vers l'autre anti-VEGF (ranibizumab ou bevacizumab) (114).

De plus il existerait une immunisation contre la ranibizumab qui entrainerait la production d'anticorps neutralisant le ranibizumab et le bevacizumab (115). Cette réponse immunitaire est à la fois systémique et locale. Ce même phénomène a été incriminé dans l'apparition d'uvéites stériles chez des patients traités par IVT répétées d'anti-VEGF (116, 117). L'aflibercept serait moins immunogène (118) mais son efficacité au-delà d'1 an reste à confirmer.

Cette amélioration anatomique, constatée par une diminution de l'EMC doit être cependant nuancée par l'atrophie spontanée de la neurorétine et en particulier des photorécepteurs lors des DMLA exsudatives au cours du temps. Ainsi la diminution de l'EMC mesurée dans les études pourrait être due à cette atrophie et non exclusivement à une réduction des phénomènes exsudatifs.

Dans notre étude, à 1 an, 6 patients n'ont pas présenté de diminution des phénomènes exsudatifs. Cela pourrait s'expliquer par les changements structurels profonds évoluant dans le cadre d'une pathologie ancienne. En effet il existe des lésions de l'EP, une inflammation chronique, des anomalies des parois vasculaires des néovaisseaux choroïdiens entraînant une perméabilité anormale et une exsudation permanente non accessible à un traitement par anti-VEGF (119).

La période moyenne de « wash out » a été de 18 semaines dans notre étude. Il a été montré que la première injection d'aflibercept devait avoir lieu au minimum 4 à 5 semaines après la dernière IVT de ranibizumab et/ou bevacizumab afin d'éviter tout phénomène de compétition et une diminution de l'efficacité du *switch* (120).

- **DEP :**

La régression, au moins partielle, des DEP sous traitement anti-VEGF dans la DMLA exsudative a été montrée dans plusieurs études (121-123). Une étude récente a montré que l'aflibercept réduisait la hauteur du DEP de façon plus importante que le ranibizumab (124). Cependant, le degré de néovascularisation et la hauteur initiale du DEP ont été des paramètres plus importants que le choix de la molécule (124). De plus l'effet du switch semble transitoire (121, 125). Enfin, l'effet de la ré-application du DEP reste inconnu compte tenu de l'atrophie choroïdienne secondaire aux IVT répétées d'anti-VEGF.

Cependant cette amélioration semble majoritairement reliée à la régression des DEP séreux à la différence de ceux envahis par le processus fibrovasculaire.

En effet, Patel et coll a rapporté le cas de 3 patients (3 yeux) présentant un large DEP séreux associé à la présence de fluide sous rétinien chez des patients traités au préalable par ranibizumab-bevacuzimab. Le traitement par aflibercept a permis de faire disparaître le fluide sous-rétinien avec une large résorption du DEP après seulement 3 mois de traitement (137).

Conformément aux données de la littérature (121, 125, 126), dans notre étude nous retrouvons une diminution significative de la hauteur du DEP et en particulier des DEP séreux (à 1 an, 4 des 6 résolutions complètes a concerné des DEP séreux). On peut



espérer une amélioration des DEP fibro-vasculaire lorsque les anti-PDGFs seront disponibles.

## 2. Résultats fonctionnels

Nous avons dans ce travail montré une stabilisation de l'AV sans franche amélioration. Ceci est probablement lié aux lésions rétinienne consécutives à la présence chronique de fluide intra et/ou sous rétinien et aux DEP. En effet, l'aflibercept est débuté à un stade avancé de la maladie, avec des changements structurels profonds et après de nombreux traitements par anti-VEGF. Il aurait été intéressant de connaître l'évolution de l'AV avant le *switch* pour apprécier le rôle exact de l'aflibercept sur les résultats fonctionnels. Cependant notre étude n'a pas été conçue pour répondre à cette question.

On peut par ailleurs penser que l'amélioration de l'œdème et du DEP contribuent à la stabilisation de l'AV qui se serait aggravés en l'absence de traitement efficace.

Il a d'ailleurs été montré que les patients atteints de DMLA exsudative présentaient une amélioration de leur AV après les premières IVT d'anti-VEGF mais atteignaient un seuil sans amélioration de l'AV malgré la poursuite d'IVT mensuelles (127).

Par ailleurs, il est difficile d'affirmer avec certitude que le fluide résiduel ou récurrent qui nous a conduit à *switcher* vers l'aflibercept était responsable d'une baisse de l'AV. En effet, certaines études récentes ont montré que la présence de quelques logettes œdémateuses était tolérable sans conséquence sur l'AV (128, 129). Ainsi, certains patients ne tirent de toute façon aucun bénéfice d'un traitement anti-œdémateux quel qu'il soit. D'ailleurs, les résultats sur l'AV ont été variables et seules quelques études ont montré un gain d'AV significatif (91, 97) alors que la plupart des séries n'ont pas

montré d'amélioration de l'AV (87, 88-90, 91-96, 98-100). On peut néanmoins reprocher à ces études l'absence d'homogénéité des critères d'échec au traitement et l'absence de consensus clair pour le *switch* vers un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne.

### **3. Effets secondaires**

Dans notre étude et conformément à la littérature, nous n'avons constaté aucun effet secondaire grave suite aux IVT d'aflibercept. Une méta-analyse récente incluant 21 études (1066 yeux) sur l'aflibercept en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement a montré 1 cas d'endophtalmie, 4 hémorragies maculaires et 2 hypertonies oculaires, sans effet secondaire systémique (118).

### **4. Diminution nombre IVT**

Certaines études ont suggéré qu'un *switch* thérapeutique vers l'aflibercept permettait une diminution du nombre d'IVT (7, 87, 89, 90, 94, 98, 100). Nos résultats vont dans ce sens avec un nombre moyen de seulement 2,4 injections supplémentaires sur les 9 mois suivant le traitement initial.

### **5. Limites de l'étude**

Cette étude présente plusieurs limites inhérentes à son caractère rétrospectif avec des intervalles de contrôle non standardisé et l'utilisation d'une échelle d'AV de Snellen. Par ailleurs, le faible nombre de patients inclus, l'intervention de différents

opérateurs dans les mesures et le recueil des données a pu nuire à la qualité des résultats rapportés.

De même l'absence de mesure de l'EMC et de la hauteur des DEP en double aveugle a pu influencer les résultats et entraîner une perte de précision.

Par ailleurs, la grande variabilité du nombre d'IVT avant le *switch* (Extrêmes : 3-33) a pu influencer les résultats. En effet, un faible nombre d'IVT pourrait être le reflet d'un traitement insuffisant alors que le nombre important d'IVT peut être rattaché à l'existence de néovaisseaux moins sensibles à l'action des anti-VEGF (118). Le « nombre idéal » d'IVT et les critères de « non-réponse » avant d'envisager le *switch* vers l'aflibercept restent donc à définir.

## **6. Atrophie de la choroïde**

Récemment, des études ont suggéré que les IVT d'anti-VEGF entraîneraient une atrophie de la choroïde de l'œil traité (130, 131) mais aussi de l'œil adelphe par effet systémique (132, 133).

Ces résultats ont notamment été retrouvés pour l'aflibercept (134, 135). Une étude récente a montré que l'aflibercept réduisait l'épaisseur choroïdienne dans les yeux naïfs de tout traitement, dans les yeux prétraités par un autre anti-VEGF et dans les yeux adelphes par effet systémique (135). La réduction de l'épaisseur choroïdienne avec l'aflibercept pourrait expliquer l'effet sur la réduction du DEP et ainsi être un avantage chez les patients ayant une choroïde épaisse et un inconvénient chez ceux ayant une choroïde fine. L'épaisseur de la choroïde pourrait devenir un paramètre pertinent pour le choix de l'anti-VEGF et un élément de suivi important.

Les conséquences de l'atrophie choroïdienne post anti-VEGF doivent être confirmées (136).

Néanmoins l'importance de l'atrophie de la choroïde au cours de l'évolution de la maladie reste mal connue.

# Conclusion

Chez les patients atteints de DMLA exsudative et réfractaires aux autres anti-VEGF, l'aflibercept semble être une proposition thérapeutique intéressante. Il a permis une amélioration anatomique et une stabilisation de l'AV. Lorsqu'un traitement semble inefficace, un switch thérapeutique doit pouvoir être proposé avant l'apparition de lésions maculaires irréversibles. Reste donc la question d'identifier les patients non répondeurs aux anti-VEGF classiques afin d'intervenir à un stade utile de la maladie et d'augmenter les chances de récupération visuelle.

## Références bibliographiques

1. Kocur L, Resnikoff S. Visual impairment and blindness in Europe and their prevention. *Br J Ophthalmol*. 2002 Jul; 86 (7) : 716-22
2. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006; 355: 1419-31
3. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1432-44
4. Reillo CD, et al. Randomized, double masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008 Feb; 145(2): 239-248
5. The CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *NEJM*, 2011, april 28

6. Wang WJ, Cheng J, Zhang XL, Yao M, Liu XY, Zhou Q, Qu YX. Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2015; 18 ; 8 (1): 138-47
7. Hyung Cho, Chirag P Shah, Marissa, Jeffrey S Heier. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and: or bevacizumab. *Br Ophthalmology*, 2013; 97: 1032-1035
8. Yoshihiro Y, Andreoli C, Miller JB, Loewenstein JI, Sobrin L, Elliott D, Vavvas DG, Milller JW, Kim IK. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular Age –Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2013, 156: 29-35
9. Messenger WB, Campbell JP, Faridi A, Shippey L, Bailey ST, Lauer AK, FLlaxel CJ, Hwang TS. Injection frequency and anatomic outcomes 1 year following conversion to aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2014: 1205-7
10. Yamashita M, Nishi T, Hasegawa T, Ogata N. Response of serous retinal pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept in polypoidal choroidal vasculopathy refractory to ranibizumab. *Clin Ophthalmol*. 2014; 8: 343-6
11. Fasnacht-Riederle H, Becker M, Graf N, Michels S. Effect of aflibercept in insufficient responders to prior anti-VEGF therapy in neovascular AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014: 1705-9

12. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six weeks results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014; 121 (1) : 193-201
13. Nguyen QD, Heier J, Brown D et al. Randomized, double-masked, active-controlled phase 3 trial of the efficacy and safety of intravitreal VEGF trap-eye in wet AMD : one year results of the View-1 study *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52E-Abstract 3073
14. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Kirchof B et al. Primary results of an international phase III study using intravitreal VEGF trap-eye compared to ranibizumab in patient with wet AMD (VIEW 2). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52. E-Abstract 1650
15. Heir JS, Brown DM, Chong V et al; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.*2012; 119 (12):2537-2548, appendice 1-8
16. Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 1987; 31 (5): 291-306
17. Feeney-Burns L., Hilderbrand E., S., Eldridge S. Aging human RPE: morphometric analysis of macular equatorial and peripheral cells *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1984; 25: 195-200



18. Rétine. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Lavoisier. Cohen S, Souied. DMLA : une vue d'ensemble. p: 4-6
19. Richard AI. Causes of blindness and low vision in Bayelsa State, Nigeria: a clinic based study. Nig QJ Hosp Med, 2010, 20: 125-128
20. Weber M, Sennlaub F, Soujed E, Cohen SY, Béhar-Cohen F, Milano G, Tadayoni R. Review and expert opinion in age related macular degeneration. Focus on the pathophysiology, angiogenesis and pharmacological and clinical data. J Fr Ophtalmol. 2014 Sept; 37 (7): 566-79
21. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, MCCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J; Eye disease Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol 2004; 122 (4): 564-72
22. Delcourt C, Lacroux A, Carrière I; POLA Study Group. The three- year incidence of age-related macular degeneration: the "Pathologie Oculaire Liées à l'Âge" (POLA) prospective study. Am J Ophthalmol, 2005, 140: 924-926
23. Wang JJ, Foran S, Smith W, Mitchell P. Risk of age-related macular degeneration in eyes with macular drusen or hyperpigmentation: the Blue Mountains Eye Study cohort. Arch Ophthalmol, 2003, 121: 658-663

24. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE et al; Age-related eye disease study (AREDS) Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS report n°18. Arch Ophthalmol, 2005, 123: 1570-1574
25. Mitchell P, Wang JJ, Smith W, Leeder SR. Smoking and the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol, 2002, 120: 1357-1363
26. Thornton J, Edwards R, Mitchell P et al. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. Eye (Lond), 2005, 19: 935-944
27. Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ et al. Markers of inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction and the 20-year cumulative incidence of early age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. JAMA Ophthalmol, 2014; 132: 446-455
28. Schaumberg DA, Hankinson SE, Guo Q et al. A prospective study of 2 major age-related macular degeneration susceptibility alleles and interactions with modifiable risk factors. Arch Ophthalmol, 2007, 125: 55-62
29. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG et al. Hypothetical LOC387715 in a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. Hum Mol Genet, 2005, 14: 3227-3236

30. Klein ML, Francis PJ, Rosner B et al. CFH and LOC387715/ARMS2 genotypes and treatment with antioxidants and zinc for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2008, 115:1019-1025
31. Brantley MA Jr, Fang AM, King JM et al. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab. *Ophthalmology*, 2007, 114: 2168-2173
32. Kloeckener-Gruissem B, Barthelmes D, Labs S et al. Genetic association with response to intravitreal ranibizumab in neovascular AMD patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52: 4694-4702
33. Lee AY, Raya AK, Kymes SM et al. Pharmacogenetics of complement factor H (Y402H) and treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol*, 2009, 93: 610-613
34. Brantley MA Jr, Edelstein SL, King JM et al. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to photodynamic therapy. *Eye*, 2009, 23: 626-631
35. Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 1998, 105: 1359-1363

36. Frasnier-Bell S, Choudhury F, Klein R et al; Los Angeles Latino Eye Study Group. Ocular risk factors for age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*, 2010; 149 (5): 735-40
37. Khan JC, Shahid H, Thurlby DA et al; Genetic factors in AMD study. Age related macular degeneration and sun exposure, iris colour, and skin sensitivity to sunlight. *Br J Ophthalmol*, 2006, 90: 29-32
38. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY et al. Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*, 2008, 145: 707-715
39. Tan JS, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 2007, 114: 1143-1150
40. Delcourt C, Mitchell F, Colvez A et al: POLA Study Group. Associations of cardiovascular disease and its risk factor with age-related macular degeneration: the POLA study. *Ophthalmic Epidemiol*, 2001, 8: 237-249
41. Age-related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case control study in the age-related macular degeneration. A case control study in the age-related eye disease study: Age-Related Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology*, 2000, 107: 2224-2232

42. Francis PJ, George S, Schultz DW et al. The LOC387715 gene, smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration. *Hum Hered*, 2007, 63: 212-218
43. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*, 2010, 10, 10:31
44. Age-related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case control study in the age-related macular degeneration. A case control study in the age-related eye disease study: Age-Related Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology*, 2000, 107: 2224-2232
45. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121: 785-792
46. Delcourt C, Michel F, Colvez A et al; POLA Study Group. Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study. *Ophthalmic Epidemiol*, 2001, 8: 237-249

47. Francis PJ, George S, Schultz DW et al. The LOC387715 gene, smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration. *Hum Hered*, 2007, 63: 212-218
48. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2004, 137: 486-495
49. Kawasaki R, Wang JJ, Ji GJ et al. Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in an adult Japanese population: The Funagata study. *Ophthalmology*, 2008, 115: 1376-1381
50. Klein R, Klein BE, Jensen SC et al. Age-related maculopathy in a multiracial United States population: the national Health and Nutrition Examination Survey III. *Ophthalmology*, 1999, 106: 1056-1065
51. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY et al. Dietary omega 3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ophthalmol*, 2008, 126: 826-833
52. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case Control Study Group. *JAMA*, 1994, 272: 1413-1420. Erratum in: *JAMA* 1995, 273:622

53. Abstract ARVO 2015. Association of a Mediterranean type diet with age-related macular degeneration in EUREYE study. Ruth E Hogg, Jayne Woodside, Usha Chakravarthy, Astrid E.

54. Abstract ARVO 2015. Physical activity and age-related Macular Degeneration. Robert P. Finger, Myra McGuinness, Allison Hodeg, Graham Giles, Luba Robman, Robyn H. Guymer

55. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: ARED report n°8. Arch Ophthalmol, 2001, 119:1417-1436

56. AREDS2 Research Group, Chew EY, Clemons T, SanGiovanni JP, Danis R, Domalpally A, McBee W, Sperduto R, Ferris FL. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number1). Ophthalmology, 2012; 119(11):2282-9

57. Emerich DF, Thanos CG. NT-501: an ophthalmic implant of polymer-encapsulated ciliary neurotrophic factor-producing cells. Curr Opin Mol Ther, 2008, 10: 506-515

58. Droege KM, Caramoy A, Kersten A, Lubrichs-Fauser J, Zilkens K, Müller D, Kirchhof B, Fauser S. Patient preference of ranibizumab treatment regimen

for neovascular age-related macular degeneration- monthly injections versus pro re nata. *Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014; 252 (1):31-4

59. Inoue M, Arakawa A, Yamane S, Kadonosono K. Intravitreal injection of ranibizumab using a pro re nata regimen for age-related macular degeneratiion and vision-related quality of life. *Clin Ophthalmol.* 2014; 4; 8: 1711-6

60. Airody A, Venugopam D, Allgar V, Gale RP. Clinical characteristics and outcomes after 5 years pro re nata treatment of neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93 (6): e511-2

61. Yamamoto A, Okada AA, Sugitani A, Kunita D, Rii T, Yokota R. Two-years outcomes of pro re nata ranibizumab monotherapy for exsudative age-related macular degeneration in Japanese patients. *Clin Ophthalmol.* 2013; 7:757-63.

62. 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.* 2013; 33(7): 1351-8

63. Oubraham H, Cohen SY, Samini S, Marotte D, Bouzaher I, Fajnkuchen F, Tadayoni R. Inject and extend dosing versus dosing as needed : a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina.* 2011; 31 : 26-30



64. Boyer D. Ranibizumab safety in previously treated and newly diagnosed patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD): the SAILOR Study. Presented at Bascom Palmer Eye Institute's Conference on Angiogenesis Exudation and Degeneration, Key Biscayne, Fla, Feb 23, 2008
65. Wang W, Zhang X. Systemic adverse events after intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for age-related macular degeneration: a meta-analysis. PLoS One. 2014; 16; 9 (10)
66. Heir JS, Brown DM, Chong V et al; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology.2012; 119 (12):2537-2548, appendice 1-8
67. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report Eylea.  
[Hppt://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002392/WC500135745.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/002392/WC500135745.pdf). Updated September 20, 2012. Accessed March 29, 2013
68. Rasmussen A, Sander B. Long term longitudinal study of patients treated with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. Curr Opin Ophthalmol, 2014; 25: 158-163

69. Kruger Falk M, Kemp H, Sorensen TL. Four year treatment results of neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab and causes for discontinuation of treatment. *Am J Ophthalmol*, 2013; 155: 89-95 e3
70. 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 : 2292-2299
71. Martin DF, Maguire MG, Fine SL et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year result. *Ophthalmology*, 2012; 119: 1388-1398
72. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six weeks results of the VIEW studies. *Ophthalmology*; 2014; 121 (1): 193-201
73. Rayess N, Houston SK, 3RD, Gupta OP et al. Treatment outcomes after 3 years in neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen. *Am J Ophthalmol*, 2015; 159:3-8 e 1
74. Abedi F, Wickremasinghe S, Islam AF et al. Anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration: a treat-and-extend protocol over 2 years. *Retina*, 2014; 34: 1531-1538

75. Gale R, J-F K, Yang Y, Wong TY. Early and slow= 15 letter gainers with ranibizumab treatment in nAMD: a retrospective analysis from the ANCHOR, MARINA, HARBOR and CATT trials. In: G R, Schmidt-Erfurth U, editors; 2014; Tokyo, Japan: World Ophthalmology Congress, 2014
76. Hyung Cho, Chirag P Shah, Marissa, Jeffrey S Heier. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and: or bevacizumab. Br Ophthalmology, 2013; 97: 1032-1035
77. Yoshihiro Y, Andreoli C, Miller JB, Loewenstein JI, Sobrin L, Elliott D, Vavvas DG, Milller JW, Kim IK. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular Age –Related Macular Degeneration. Am J Ophthalmol, 2013, 156: 29-35
78. Messenger WB, Campbell JP, Faridi A, Shippey L, Bailey ST, Lauer AK, FLlaxel CJ, Hwang TS. Injection frequency and anatomic outcomes 1 year following conversion to aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol, 2014; 98 (9): 1205-7
79. Yamashita M, Nishi T, Hasegawa T, Ogata N. Response of serous retinal pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept in polypoidal choroidal vasculopathy refractory to ranibizumab. Clin Ophthalmol. 2014; 8: 343-6

80. Fassnacht-Riederle H, Becker M, Graf N, Michels S. Effect of aflibercept in insufficient responders to prior anti-VEGF therapy in neovascular AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014: 1705-9
81. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348359?term=X-82&rank=2>
82. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01678963>
83. Dong A, Seidel C, Snell D, Ekawardhani S, Ahlskog JK, Baumann M, Shen J, Iwase T, Tian J, Stevens R, Hackett SF, Stumpp MT, Campocchiaro PA. Antagonism of PDGF-BB suppresses neovascularization and enhances the effect of blocking VEGF-A. *Angiogenesis*. 2014; 17 (3): 553-62
84. Mohammad S, Gottlob I, Kumar A, Thomas M, Degg C, Sheth V, et al. The functional significance of foveal abnormalities in albinism measured using spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2011; 118(8):1645–52.
85. Pierro L, Giatsidis SM, Mantovani E, Gagliardi M. Macular thickness interoperator and intraoperator reproducibility in healthy eyes using 7 optical coherence tomography instruments. *Am J Ophthalmol*. 2010; 150(2):199–204
86. Bressler SB. Reproducibility of spectral-domain optical coherence tomography retinal thickness measurements and conversion to equivalent time-

domain metrics in diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol.* 2014; 132(9):1113

87. Vincent Y Ho, Steven Yeh, Timothy W., Chris S. Bergstrom, Jiong Yan, Blaine E. Cribbs, G. Baker Hubbard, III. Short-term Outcomes of Aflibercept for Neovascular Age-related Macular Degeneration in Eyes Previously Treated with Other Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors. *Am J Ophthalmol.* 2013 Jul; 156(1): 23–28.e2

88. Ho VY, Yeh S, Olsen TW et al. Term outcomes of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Ophthalmol*, 2013; 156 (1): 23-8

89. Bakall B, Folk JC, Boldt HC et al. Aflibercept therapy for exudative age related macular degeneration resistant to bevacizumab or ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2013, 156:15-22

90. Yonekawa Y, Andreoli C, Miller JB et al. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2013, 156: 29-35

91. Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S et al. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatment with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2013; 33: 1605-1612

92. Cho H, Shah CP, Weber M et al. Aflibercept for exsudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 1032-1035
93. Heussen FM, Shao Q, Ouyang Y et al. Clinical outcomes after switching treatment from intravitreal ranibizumab to aflibercept in neovascular age-related macular degeneration. *Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252: 909-915
94. Fassnacht-Riederle H, Beckers M, Graf N et al. Effect of aflibercept in insufficient responders to prior anti VEGF therapy in neovascular AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252: 1705-1709
95. Wykoff CC, Brown DM, Maldonado ME et al. Aflibercept treatment for patients with exsudative age-related macular degeneration who were incomplete responders to multiple ranibizumab injection (TURF trial). *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 951-955
96. Hall LB, Zebardast N, Huang JJ et al. Aflibercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration in previously treated patients. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014; 30:346-352
97. Singh RP, Srivastava S, Ehlers JP et al. A single-arm, investigator-initiated study of the efficacy, safety and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exsudative age-related macular degeneration, previously

treated with ranibizumab or bevacizumab: 6 months interims analysis. Br J Ophthalmol 2014; 98

98. Messengers WB, Campbell P, Faridi A et al. Injection frequency and anatomic outcomes 1 year following conversion to aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol 2014; 98 :1205-1207

99. Gharbiya M, Iannetti L, Parisi F et al. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. Biomed Res Int 2014; 2014: 273754

100. Grewal DS, Gill MK, Sarezky D et al. Visual and anatomical outcomes following intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular age-related macular degeneration. Eye 2014; 28: 895-899

101. Browning DJ, Kaiser PK, Rosenfeld PJ, Stewart MW. Aflibercept for age-related macular degeneration: A game-changer or quiet addition? Am J Ophthalmol. 2012; 154(2):222–226

102. Papadopoulos N, Martin J, Run Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. Angiogenesis. 2012; 15(2):171–185

103. Browning DJ, Kaiser PK, Rosenfeld PJ, Stewart MW. Aflibercept for age-related macular degeneration: A game-changer or quiet addition? *Am J Ophthalmol.* 2012; 154 (2):222–226
104. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99(17):11393–11398
105. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92 (5):667–668
106. Dixon JA, Oliver SC, Olson JL, Mandava N. VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009; 18(10):1573–1580
107. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF trap. *Br J Ophthalmol,* 2008; 92:667-668
108. Chong V. Biological, preclinical and clinical characteristics of inhibitors of vascular endothelial growth factors. *Ophthalmologica* 227 (Suppl 1):2-10
109. Pinheiro-Costa J, Freitas-da-Costa P, Falcao MS, Brandao EM, Falcao-Reis F, Carneiro AM. Switch from intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: clinical comparison. *Ophthalmologica.* 2014; 233(3): 149-55



110. Moisseiev E, Katz G, Moisseiev J, Loewenstein A, Goldstein M, Lomnick Y, Abend Y, Tresiter G, Goldenberg D, Levkovitch-Verbin H. Switching treatment for neovascular age-related macular degeneration from bevacizumab to ranibizumab: who is likely to benefit from the switch? *Retina*. 2015; 35(7): 1323-30
111. Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, Chew EY, Wong WT. Tachyphylaxis after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2009; 29 (6):723-731
112. Schaal S, Kaplan HG, Tezel TH. Is there tachyphylaxis to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy in age-related macular degeneration? *Ophthalmology*. 2008; 115(12): 2199-2205
113. Eghoj MS, Sorensen TL. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol* 96:21-33
114. Gasperini JL, Fawzi AA, Khondkaryan A, Lam L, Chong LP, Elliott D, Walsh AC, Hwang J, Sassa SR. Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularization. *Br J Ophthalmol*, 2012; 96 (1): 14-20
115. Leveziel N, Pelat T, Watier H et al. Detection of anti-ranibizumab antibodies among exudative AMD patients. *Association for Research in Vision and*

Ophthalmology (ARVO) Meeting. Seattle, WA, USA, 5-9 May 2013 (Abstract 3170)

116. Bressler NM. Age-related macular degeneration in the leading cause of blindness. JAMA, 2004; 291(15): 1900-1901

117. Wickremasinghe SS, Michalova K, Gilhotra J, et al. Acute intraocular inflammation after intravitreal injections of bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2008; 115(11):1911–1915

118. Lazzeri S, Ripandelli G, Sartini MS, Parravano M, Varano M, Nardi M, Di Desidero T, Orlandi P, Bocci G. Aflibercept administration in neovascular age-related macular degeneration refractory to previous anti-vascular endothelial growth factor drugs : a critical review and new possible approach to move forward. Angiogenesis. 2015

119. Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, Chew EY, Wong WT. Tachyphylaxis after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. Retina. 2009; 29 (6):723-731

120. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF trap. Br J Ophthalmol, 2008; 92:667-668

121. Dirani A, Ambresin A, Marchionno L, Decugis D, Mantel I. Factors influencing the Treatment Response of Pigment Epithelium Detachment in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2015; 160 (4): 732-738.e2
122. Panos GD, Gatzoufas Z, Petropoulos IK, Dardabounis D, Thumann G, Hafezi F. Effect of ranibizumab on serous and vascular pigment epithelial detachments associated with exsudative age-related macular degeneration. *Drug Des Ther.* 2013; 7:565-9
123. Arora S, McKibbin M. One-year outcome after intravitreal ranibizumab for large, serous pigment epithelial detachment secondary to age-related macular degeneration. *Eye (Lond).* 2011; 1034-8
124. Dirani A, Ambresin A, Marchionno L, Decugis D, Mantel I. Factors influencing the Treatment Response of Pigment Epithelium Detachment in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2015; 160 (4): 732-738.e2
125. Grewald DS, Gill MK, Sarezky D, Lyon AT, Mirza RG. Visual and anatomical outcomes following intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Eye (Lond).* 2014: 895-9
126. He L, Silva RA, Moshfeghi DM, Blumenkranz MS, Leng T. Aflibercept for the treatment of retinal pigment epithelial detachments. *Retina.* 2015. ( Epub a head of print)

127. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol* 2014; 98:1636-41
128. Dadgostae H, Ventura AA, Chung JY, et al. Evaluation of injection frequency and visual acuity outcomes for Ranibizumab monotherapy in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009; 116:1740-7
129. Singh RP, Srivastava S, Ehlers JP et al. A single-arm, investigator initiated study of the efficacy, safety and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exudative age-related macular degeneration, previously treated with ranibizumab or bevacizumab: 6 months interim analysis. *Br J Ophthalmol* 2014; 98 : 22-27
130. Branchini L, Regatieri C, Adhi M et al. Effect of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy on choroidal thickness in neovascular age-related macular degeneration using spectral-domain optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131:693-4
131. Hikichi T, Kitamei H, Shioya S et al. Relation between changes in foveal choroidal thickness and 1-year results of ranibizumab therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2014; 98:1201-4

132. Sohn EH, Khanna A, Tucker BA et al. Structural and biochemical analyses of choroidal thickness in human donor eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55:1352-60

133. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularization: 2 years finding of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382:1258-67

134. Dadgostae H, Ventura AA, Chung JY, et al. Evaluation of injection frequency and visual acuity outcomes for Ranibizumab monotherapy in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009; 116:1740-7

135. Mazaraki K, Fasnacht-Riederle H, Blum R, Becker M, Michels S. Change in choroidal thickness after intravitreal aflibercept in pretreated and treatment-naive eyes for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2015. 99 (10):1341-4

136. Change in choroidal thickness after intravitreal aflibercept in pretreated and treatment-naive eyes for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2015; 0:1-4

137. Patel KH, Chow CC, Rathod R, Mieler WF, Lim JI, Ulanski LJ, Leiderman YI, Arun V, Chau FY. Rapid response of retinal pigment epithelial detachments

to intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration refractory to bevacizumab and ranibizumab. Eye 2013. 27: 663-668

**AUTEUR : Nom : NOYELLE**

**Prénom : Carole**

**Date de Soutenance : 30 octobre 2015**

**Titre de la Thèse : Evaluation de l'efficacité de l'aflibercept en 2<sup>ème</sup> ligne du traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.**

**Thèse - Médecine - Lille 2015**

**DES + spécialité : Ophtalmologie**

**Mots-clés : Dégénérescence maculaire liée à l'âge, exsudation, anti-VEGF, *switch* thérapeutique, aflibercept, acuité visuelle, épaisseur maculaire.**

**Contexte :** Depuis 10 ans, les injections intra-vitréennes (IVT) d'anti-VEGF (ranibizumab et le bevacizumab) sont le traitement de référence de la DMLA exsudative. L'arsenal thérapeutique a été complété en 2011 par un nouvel anti-VEGF : l'aflibercept. L'objectif de cette étude a été d'évaluer chez les patients atteints de DMLA exsudative réfractaires au ranibizumab et/ou bevacizumab, l'efficacité anatomique et fonctionnelle de l'aflibercept.

**Méthode :** Entre décembre 2013 et juillet 2014, nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique chez les patients atteints d'une DMLA exsudative réfractaires au ranibizumab et/ou bevacizumab et traités par IVT d'aflibercept. Pour chaque patient nous avons recueilli : les données démographiques, le nombre et le type d'IVT avant aflibercept, le délai entre la dernière IVT de ranibizumab et/ou bevacizumab et l'aflibercept, la meilleure acuité visuelle (AV), l'épaisseur maculaire centrale en  $\mu\text{m}$  (EMC), la présence de fluide intra et/ou sous rétinien, la présence et la hauteur d'un éventuel décollement épithélial pigmentaire (DEP) avant, après 3 IVT et à 1 an des IVT d'aflibercept.

**Résultats :** 40 yeux de 36 patients (18 femmes) ont été inclus dans l'étude. La moyenne d'âge était de 79 ans. Le nombre moyen d'IVT administré avant l'aflibercept était de 12,8. L'AV moyenne avant, après 3 IVT et après 1 an de traitement par aflibercept a été respectivement de 58, 60 et 60 (NS ;  $p > 0,1$ ). L'EMC avant, après 3 IVT et après 1 an de traitement par aflibercept a été respectivement de 326, 280 et 250 ( $p < 0,0001$ ). 92,5% des yeux présentaient un DEP. La hauteur moyenne du DEP en  $\mu\text{m}$  était respectivement de 225, 185 et 182 avant aflibercept, après 3IVT et à 1 an de traitement par aflibercept ( $p < 0,0002$ ).

**Conclusion :** Nous avons noté une amélioration anatomique significative et une stabilisation de l'AV chez nos patients. L'aflibercept pourrait être une alternative intéressante chez les patients réfractaires aux autres anti-VEGF dans la DMLA exsudative.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Jean François Rouland**

**Assesseurs : Pr Pierre Labalette, Pr François Puisieux, Dr Florentin Manuel Robu**