



HAL
open science

**Le remodelage vasculaire des néovaisseaux choroïdiens
de la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative,
induit par un traitement anti-angiogénique, analysé en
OCT-angiographie : reflet des insuffisances des
traitements actuels**

Pauline Butori

► **To cite this version:**

Pauline Butori. Le remodelage vasculaire des néovaisseaux choroïdiens de la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative, induit par un traitement anti-angiogénique, analysé en OCT-angiographie : reflet des insuffisances des traitements actuels. *Organes des sens.* 2017. dumas-01623807

HAL Id: dumas-01623807

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01623807v1>

Submitted on 25 Oct 2017

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

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

**LE REMODELAGE VASCULAIRE DES
NÉOVAISSEAUX CHOROÏDIENS DE LA
DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE
EXSUDATIVE, INDUIT PAR UN TRAITEMENT
ANTI-ANGIOGÉNIQUE, ANALYSÉ EN OCT-
ANGIOGRAPHIE**

**REFLET DES INSUFFISANCES DES TRAITEMENTS
ACTUELS**

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de l'Université Paris-Est
Créteil

Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 11 janvier 2017

Pour obtenir le grade de **DOCTEUR EN MEDECINE**

Par

BUTORI PAULINE

Examineurs de la thèse :

M. Eric SOUIED	Professeur, Président
M. Salomon Yves COHEN	Professeur
M. Thierry DAVID	Professeur
Mme Isabelle COCHEREAU	Professeur
Mme Laurence BERAL	Docteur en Médecine
Mme Alexandra MIERE	Docteur en Médecine

UNIVERSITE DES ANTILLES
FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE
BASTARAUD

ANNEE : 2017

N° _____/Thèse

**DIPLOME
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(D.E.S.) D'OPHTALMOLOGIE**

qui, conformément aux dispositions du
Décret n°90-810 du 10 septembre 1990 (Article 11, 5)
tient lieu de :

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
MEDECINE PRESENTE ET SOUTENU**

LE 11 JANVIER 2017

PAR

Butori Pauline

Titre de la Thèse

Le remodelage vasculaire des néovaisseaux choroïdiens dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge, induit par un traitement anti-angiogénique, analysé en OCT-angiographie : reflet des insuffisances des traitements actuels.

JURY

Président :

Professeur Eric Souied

Membres :

Professeur Salomon Yves Cohen

Professeur Thierry David

Professeur Isabelle Cochereau

Docteur Laurence Beral

Docteur Alexandra Miere

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Eric Souied

C'est un tel honneur que vous me faites en présidant ma thèse. Je vous remercie infiniment de m'avoir accompagnée dans chacune de ses étapes, de m'avoir donné ma chance en me confiant un travail passionnant, de m'avoir encouragée et stimulée.

J'ai été émue d'assister à vos réunions de réflexion sur l'avenir de la DMLA. Si je ne suis qu'une interne parmi tant d'autres à avoir passé quelques mois dans votre service, je suis de mon côté sincèrement marquée par mon stage dans votre équipe à l'esprit si particulier, mêlant dynamisme de travail, recherche et ambiance familiale. Je suis honorée d'en avoir fait partie un court instant.

Monsieur, veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de ma profonde considération.

Monsieur le Professeur Salomon Yves Cohen

Cher Professeur Cohen, merci infiniment de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail. Je n'ai pas de mot pour décrire mon admiration à votre égard et ma fierté d'avoir mon nom à côté du votre. Votre savoir, votre pédagogie et votre sympathie sont connus de tous les internes, je vous remercie de m'en avoir fait profiter.

Veuillez croire monsieur, en l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Thierry David

Cher Professeur David, vous me faites l'honneur de juger mon travail. C'est un sentiment plein de respect, de reconnaissance et d'affection que j'aimerais vous communiquer. Vous êtes mon premier et ultime maître d'ophtalmologie, ainsi je suis profondément attachée à votre enseignement et à la dynamique de votre service. Je me réjouis de continuer de travailler à vos côtés dans l'avenir.

Cher Monsieur David, veuillez croire, en l'expression de mon immense admiration.

Madame le Professeur Isabelle Cochereau

Chère Professeur Cochereau, je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail. J'ai beaucoup appris à vos côtés et au sein de votre équipe. J'admire votre savoir, vos qualités humaines, et votre implication sans faille dans la prise en charge des patients. C'est pour ces raisons que je suis particulièrement heureuse de vous avoir parmi les membres de mon jury.

Acceptez madame, l'expression de ma sincère et profonde considération.

Madame le Docteur Laurence Beral

Ma chère Laurence, c'est un honneur et un bonheur de t'avoir dans mon jury pour juger mon travail. J'ai tellement appris de toi, comme aimer la rétine, ce « tissu le plus important de votre œil », être rigoureuse, être décisive. J'admire ta manière déterminée et efficace de travailler. Tout paraît facile avec toi, et c'est le signe des personnes brillantes ! Je te remercie encore plus de rendre le quotidien si agréable, d'être à l'écoute, d'être mon amie. Je suis heureuse de t'avoir à mes côtés dans ce moment important, et j'espère pouvoir entendre ton rire encore longtemps. Chère Laurence, trouve ici l'expression de ma sincère admiration.

Madame le Docteur Alexandra Miere

Chère Alexandra, je suis honorée de t'avoir au sein de mon jury. C'était une chance et un plaisir de travailler avec toi sur ce travail, d'observer ton savoir-faire, d'apprendre l'angio-OCT par l'enseignement de la maîtresse en la matière. Tu m'as souvent impressionnée par ta finesse en recadrant les choses avec pertinence quand mes idées partaient dans tous les sens... Il était évident et essentiel pour moi que tu juges mon travail aujourd'hui. Merci pour tout Alexandra.

A mes maîtres et chefs d'ophtalmologie

Le Docteur Harold Merle

Cher Monsieur Merle, j'ai une affection et une admiration immenses pour votre travail et votre personne. J'ai adoré apprendre à vos côtés, et aussi parler de ski entre deux blocs... Vous associez qualité et sérénité humainement et professionnellement, vous êtes mon exemple.

Le Docteur Albert Jean-Charles

Merci infiniment Monsieur pour vos cours particuliers d'angiographie, j'aimerais que vous sachiez que ces demi-journées à vos côtés font partie des plus marquantes de mon internat.

Le Docteur David Sayag

Grâce à toi, maintenant je sais que pour bien opérer, il faut : arriver en retard au bloc le lundi matin, se mettre en selle sur Hendrix, le phaco et le micromanipulateur « comme les jambes d'une danseuse », et finir tranquillement sur du Marvin Gaye... Merci David de m'avoir fait tant progresser en chirurgie et en rétine. C'est toi le meilleur binôme !

Aussi, à tous ceux que j'admire pour leur savoir, leur volonté de le transmettre, ou leur don de soi. C'est un honneur d'avoir pu apprendre un peu de vous.

Pr Marc Labetoulle

Pr Eric Gabison

Pr Antoine Brezin

Pr Dominique Monnet

Pr Gabriel Coscas

Dr Serge Doan

Dr Florence Coscas

Dr Hassiba Oubraham

Dr Elsa Bruyère

Dr Sacha Gueunoun

Dr Edel Finke

Dr Thierry Delayre

Dr Mayer Srouf

Dr Oudy Semoun

Dr Pauline N'Guyen Kim

Dr Sophie Stephan

Dr Cherif Titah

Dr Margaux Guillard

Dr Sawsen Salah

Dr Jérôme Guyomarch

Dr Lydie Bonin

Dr Minh-Han Duong

Dr Cedric Lamirel

A mes co-internes

Partenaires de travail mais surtout partenaires de vie, c'est ensemble qu'on a passé le plus de temps ces dernières années, et c'était un plaisir d'avoir vécu cette longue aventure avec vous :

- les antillais bien sûr ! A Kelly, pince Kelly ? Mais non moi c'est Jaaade ! Bisou mon jadou c'est un bonheur de bosser avec toi ! Pierrus, sa Diem, et son ERG, et aussi Charles, Jennifer, Ygal, Olivier, Nadia et Marie T. 30 ans, forte poitrine... A mes co-internes actuels qui m'ont donné du temps pour travailler...
- et les parisiens, même si vous êtes parisiens! Ismaël, Elise, Flore et tout ceux de la Fonda. La Team Cochin et sa jumelle, Team Créteil, met une chemise, une cravate, prend l'accent italien, squatte l'Optovue et mange des sushis. Un bonheur de vous avoir connus!
On a bien ~~tr~~ travaillé...

A mes amis

A Ambre, mon double du lycée Calmette, ma sœur, mon gardien maintes et maintes fois... Merci d'être à mes côtés, d'être ce que tu es, tu es à moi, tu es mon précieux, je veux te garder toute la vie ...

A Ambre, la beauté des îles. Merci de m'avoir laissée travailler ma thèse sur ton lit, tu sais que j'aime trop ton odeur... Mon boubou, c'est toi ma plus belle rencontre de ces dernières années. Je te remercie d'embellir ma vie tous les jours.

A mon ptit, Mickaela. Je t'aime fort mon petit tu me manques. Passe au Gosier voir un peu ton Pekeño, ton ti punch est déjà prêt...

Au Dr Machiavelo, mon maître éternel... Manu, Bili et son petit bout qui grandit, Sarette on était la meilleure des teams ! Les soirées ECN du dimanche soir à base d'Haribo World mix ? Un vrai bonheur... Merci d'avoir été au top, je vous aime les filles !

A la famille de la Caraïbe bien sûr ! Quelle aventure timal... A mon Marius, mon Jojo, et la tite beauté qui arrive, à Tsitsi le vilain petit canard et son charme antillais lé-gen-daire, à Romy et Anne-Lise sa beauté sucrée, à mon Riri, sa chemise et ses trapèzes, à mon Cécé, Micka et Marie, car il ne faut pas négliger l'or rose... Je vous aime les amis ! On oubliera jamais cette époque bénie si Dieu veut...

A ceux qui sont loin dans le temps ou dans l'espace mais qui font partie de moi, Anne, Tiara, Sean, Leslie et Chouch.

WHERE IS PIERRE ET DIEM ?! A ma coloc de Cocoyer, on est si bien tous ensemble sur le lit d'Amby... Merci de m'avoir supportée ma thèse et moi, de m'avoir fait des délicieux ti punch dans les bons moments et de m'avoir fait danser toujours sur de la très bonne musique ! La vie est si douce avec vous, c'est une petite victoire de vous avoir, comme un wifi qui fonctionne « dès que possible »...

Au Docteur Jacques Darmon.

A ma famille

A Liora, merci de ta gentillesse et merci de m'offrir ton fils. C'est le plus beau des cadeaux. A Jean-Charles, Ruthy, Dorine et la ribambelle de cousins Sportouch.

A toute la tribu Butori, mes cousins chéris, les Jack's, les Jambex et les parisiennes, les tontons, tatas et petits de Rosemont.

A mes beaux-frères adorés. Je vous aime Pierrus et Jean-Sec.

A Didi évidemment, la Brigitte Bardot de Rosemont, qui nourrit aussi bien ses chiens que ses petits-enfants ! Je t'embrasse fort ma Didi !

A la pizza de Didi.

A Papi, à Paul.

A mes sœurs, si blondes et pourtant si brillantes... Tout ce que je veux c'est vous égaler. Je le montre pas trop mais je vous aime si fort et je suis si contente de vous avoir si vous saviez.

A nos actes manqués.

A mes nièces et neveux, Poupette, Colette, Paul, Victor, Léopold et Dou Brasil, ces petits êtres qui repoussent les limites de l'amour.

A Carrie, Geisha, Lilly et Lou.

A mes parents, plus que tout, merci du fond du cœur de m'avoir transmis l'amour du travail et de la médecine, d'avoir toujours été un exemple fort, de ne m'avoir jamais déçue, d'être passionnés. C'est bon de vous admirer. Vous rendre fiers de moi est mon plus grand bonheur.

A Dan, ma moitié. C'est toi le centre de ma vie mon amour. Merci de me protéger. Je veux juste passer mon temps à me balader main dans la main avec toi.

UNIVERSITE DES ANTILLES



FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

Présidente de l'Université : Corinne MENCE-CASTER
Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine: Suzy DUFLO

Année 2016/2017

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Serge ARFI	Médecine interne CHU de FORT- DE – France Tel : 05 96 55 22 55 - Fax : 05 96 75 84 45
Bruno HOEN	Maladies Infectieuses CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 15 45
Pascal BLANCHET	Chirurgie Urologique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95 - Tel/Fax 05 90 89 17 87
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66 – Fax : 0590 89 17 44
Pierre COUPPIE	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39 - Fax : 05 94 39 52 83
Thierry DAVID	Ophthalmologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55 - Fax : 05 90 89 14 51
Suzy DUFLO	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16

Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89 - Fax 05 90 89 13 88
Georges JEAN-BAPTISTE	Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44
François ROQUES	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38
Jean ROUDIE	Chirurgie Digestive CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71 Fax : 05 96 75 84 38
Jean-Louis ROUVILLAIN	Chirurgie Orthopédique CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 28
André WARTER	Anatomopathologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 50
André CABIE	Maladies Infectieuses CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 01
Philippe CABRE	Neurologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 61
Raymond CESAIRE	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 11
Philippe DABADIE	Anesthésiologie/Réanimation CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 96 89 11 82
Maryvonne DUEYMES-BODENES	Immunologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 24
Régis DUVAUFERRIER	Radiologie et imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 84
Annie LANNUZEL	Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
Louis JEHEL	Psychiatrie Adulte CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 44
Mathieu NACHER	Epidémiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24

Guillaume THIERY	Réanimation CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES Tel : 05 90 89 17 74
Magalie DEMAR	Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
Vincent MOLINIE	Anatomie Cytologie Pathologique CHU de FORT DE FRANCE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
Philippe KADHEL	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90
Jeannie HELENE-PELAGE	Médecine Générale Cabinet libéral au Gosier Tel : 05 90 84 44 40 - Fax : 05 90 84 78 90

Professeurs des Universités Associés	
Karim FARID	Médecine Nucléaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 - Fax : 05 96

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Christophe DELIGNY	Gériatrie et biologie du vieillissement CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55
Jocelyn INAMO	Cardiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
Franciane GANE-TROPLENT	Médecine générale Cabinet libéral les Abymes Tel : 05 90 20 39 37
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE	Endocrinologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	Nutrition CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00
Sébastien BREUREC	Bactériologie & Vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80
Narcisse ELENGA	Pédiatrie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux	
BLETTERY Marie	Rhumatologie CHU de Martinique Tél. : 0596 55 23 52
BORJA DE MOZOTA Daphné	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tél. : 0590 89 19 89
BRUNIER-AGOT Lauren	Rhumatologie CHU de Martinique

	Tél. : 0596 55 23 52
CARRERE Philippe	Médecine générale Tél. : 0690 99 99 11
CHARMILLON Alexandre	Maladies infectieuses CHU de Pointe-à-Pitre Tel : 05 94 39 53 39
DELAIGUE Sophie	Dermatologie CHAR de Cayenne Tél. : 0594 39 53 39
DE RIVOYRE Benoit	Ophtalmologie CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 14 50
GALLI-DARCHE Paola	Neurologie CHU de Martinique
GHASSANI Ali	Gynécologie-Obstétrique CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 19 89
GUILLE Jérémy	ORL/Chirurgie maxillo faciale CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : Tél. : 0590 89 14 60
JACQUES-ROUSSEAU Natacha	Anesthésie-Réanimation CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 11 82
MARY Julia	Rhumatologie CHU de Martinique Tél. : 0596 55 23 52
MOINET Florence	Rhumatologie-médecine interne CHU de Martinique Tél. : 0596 55 22 55
POLOMAT Katlyne	Médecine interne CHU de Martinique Tél. : 0596 55 22 55
ROSE dite MODESTINE Johan	Urologie CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 13 95
SAJIN Ana Maria	Psychiatrie CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 44
SCHOELL Thibault	Chirurgie thoracique CHU de Martinique Tél. : 0596 55 22 71
SEVERYNS Mathieu	Chirurgie orthopédique CHU de Martinique Tél. : 0596 55 22 28

Professeurs EMERITES	
Bernard CARME	Parasitologie
CHARLES-NICOLAS Aimé	Psychiatrie Adulte

RÉSUMÉ

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de malvoyance dans les pays développés. Sa forme sévère la plus fréquente, la DMLA exsudative, en est la première cause. Elle a fait l'objet d'une révolution dans sa prise en charge, avec l'avènement des injections intra-vitréennes d'anti-*Vascular Endothelium Growth Factor* (anti-VEGF) en 2006, bouleversant son pronostic visuel. Cependant, la variabilité des réponses thérapeutiques et la réactivation cyclique des néovaisseaux choroïdiens (NVC) sont le reflet de l'imperfection des traitements actuels. Incomplètement compris, le mécanisme d'action des anti-VEGF est à l'origine de nombreuses publications et hypothèses pharmacodynamiques ces dernières décennies, principalement dans le cadre des thérapies anti-cancéreuses. Si l'hypothèse initiale était celle d'un blocage vasculaire, la potentialisation des chimiothérapies et radiothérapies par les anti-VEGF a fait naître le paradigme de normalisation vasculaire anti-VEGF-induite. Récemment commercialisée, l'OCT-angiographie (OCTA) est un examen d'imagerie innovant bouleversant le monde de l'ophtalmologie en offrant pour la première fois une image morphologique précise des NVC de manière non invasive et reproductible. Ainsi, l'OCTA semble être un nouvel outil idéal dans l'analyse de l'effet des anti-VEGF sur la néovascularisation choroïdienne, et par extrapolation sur la néovascularisation tumorale. Par la mise en évidence d'un remodelage vasculaire en OCTA caractérisé par des anomalies morphologiques de NVC traités par anti-VEGF, telles l'augmentation du calibre vasculaire, la pauvreté du réseau en capillaires remplacés par de larges connections anastomotiques, la normalisation vasculaire est remise en cause. L'OCTA révèle également une corrélation entre morphologie néovasculaire et activité exsudative. En dévoilant pour la première fois la morphologie

précise des néovaisseaux choroïdiens, l'OCT-angiographie révèle les forces et les insuffisances des traitements actuels, et permet une avancée dans la compréhension du mécanisme d'action des anti-VEGF dans le traitement d'une des principales causes de cécité mondiale.

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is the first cause of vision impairment in western countries. Its most frequent and severe form, exudative AMD, is the first cause. In 2006, the advent of intravitreal injections of anti-*Vascular Endothelium Growth Factor* (anti-VEGF) considerably improved its functional prognosis. However, the variability of therapeutic responses and the cyclic reactivation of choroidal neovascularization highlight the imperfection of current treatments. Because of the partial understanding of its mechanism of action, anti-VEGF therapy led to many publications and pharmacodynamic hypothesis over the last decades, mostly concerning cancer therapy. Vascular blockage was the initial hypothesis. Then, the idea of a vascular normalization came up from the finding that anti-angiogenic treatments increase the effects of ionizing radiation and chemotherapy. Recently commercialized, optical coherence tomography angiography (OCTA) is a noninvasive innovative imaging technique allowing a precise morphological image of choroidal neovascularization. OCTA therefore appears to be an optimal tool to analyse the effects of anti-VEGF on choroidal neovascularization, and by extrapolation on tumor neovascularization. By highlighting a vascular remodelling in OCTA characterized by morphological abnormalities, such as enlarged vessel diameter, paucity of capillaries and large anastomosis, the concept of vascular normalization is called into question. Moreover, OCTA depicts a correlation between neovascular morphology and exudative activity. By shedding light on the precise and acute morphology of choroidal neovascularization for the first time, OCT angiography reveals the strengths and weaknesses of current therapy, and improves our understanding of the mechanism of action of anti-VEGF in the treatment of one of the main causes of world blindness.

TABLE DES MATIERES

PARTIE 1 : LA DMLA EXSUDATIVE : GENERALITES, ASPECTS CLINIQUES

I. <u>DÉFINITION</u>	21
II. <u>ÉPIDÉMIOLOGIE</u>	23
A. <u>Prévalence, incidence</u>	23
B. <u>Facteurs de risque</u>	24
1. Facteurs de risque génétiques	24
2. Facteurs de risque environnementaux	26
a. Facteurs constitutionnels	26
b. Facteurs de risques acquis	27
III. <u>PHYSIOPATHOLOGIE</u>	29
A. <u>Pathogenèse de la DMLA</u>	29
B. <u>Pathogenèse de la néovascularisation choroïdienne</u>	31
IV. <u>FORMES CLINIQUES DE DMLA EXSUDATIVE</u>	33
A. <u>NVC occultes sous-épithéliaux</u>	34
1. Présentation clinique	34
2. Imagerie multimodale	35
B. <u>NVC visibles sus-épithéliaux ou classiques</u>	36
1. Présentation clinique	36
2. Imagerie multimodale	36
C. <u>Anastomoses chorio-rétiniennes (ACR)</u>	37
1. Présentation clinique	37
2. Imagerie multimodale	38
D. <u>DEP</u>	38
1. Présentation clinique	39
2. Imagerie multimodale	39
E. <u>Lésions fibrovasculaires de la DMLA terminale ou dépassée</u>	40
1. Présentation clinique	40
2. Imagerie multimodale	40
F. <u>Autres présentations cliniques</u>	41
1. Déchirure de l'épithélium pigmentaire	41

2. Hématome sous-rétinien	41
---------------------------	----

PARTIE 2: ASPECTS THÉRAPEUTIQUES DE LA DMLA

I. <u>TRAITEMENTS PREVENTIFS</u>	43
A. <u>Traitements médicaux de la DMLA</u>	43
B. <u>Les études AREDS et autres études épidémiologiques</u>	44
1. Conception et objectifs des études AREDS	44
2. Rôle des antioxydants	45
3. Rôle de la vitamine B et acide folique	45
4. Rôle des pigments maculaires	46
5. Rôle des acides gras polyinsaturés oméga 3	46
II. <u>THERAPIES INITIALES</u>	48
A. <u>Photocoagulation des NVC</u>	48
1. Etudes cliniques et indications	48
2. Principe et techniques	49
B. <u>Thérapie photodynamique</u>	50
1. Etudes cliniques et indications	50
2. Principe et technique	51
III. <u>LES ANTI-VEGF</u>	53
A. <u>Traitement de référence des NVC</u>	53
1. Avènement des injections intra-vitréennes des anti-VEGF	53
a. Les molécules disponibles	53
b. Les études pivotales	54
c. Etudes comparatives	55
2. Stratégies thérapeutiques	59
a. Différents protocoles de traitement	59
b. Critères de retraitement	64
3. Réponses thérapeutiques : les répondeurs types	64
4. Tolérance systémique des injections intra-vitréennes d'anti-VEGF	65
B. <u>Mécanismes d'action des anti-VEGF : l'évolution des stratégies anticancéreuses comme base de réflexion</u>	67
1. Réseau vasculaire physiologique et néovascularisation	67
a. Réseau vasculaire optimal	67

b. Angiogenèse et VEGF	68
2. Hypothèse initiale : le blocage vasculaire	69
3. Seconde hypothèse : la normalisation vasculaire	70
4. OCT-angiographie et CNV : couple idéal pour l'étude des mécanismes d'action des anti-VEGF	71

PARTIE 3 : ANALYSE OCT-ANGIOGRAPHIQUE DE LA NEOVASCULARISATION CHOROÏDIENNE DE LA DMLA EXSUDATIVE

I.	<u>PRINCIPES DE L'OCT-ANGIOGRAPHIE</u>	72
II.	<u>INTERPRÉTATION ET ASPECTS PHYSIOLOGIQUES</u>	73
A.	<u>Aspect de la rétine normale</u>	73
B.	<u>Principaux artéfacts</u>	75
III.	<u>OCT-ANGIOGRAPHIE ET NÉOVASCULARISATION CHOROÏDIENNE DE LA DMLA</u>	77
A.	<u>Sémiologie descriptive des lésions néovasculaires de la DMLA</u>	77
1.	NVC occultes sous-épithéliaux (type 1)	78
2.	NVC visibles sus-épithéliaux (type 2)	79
3.	Anastomoses chorio-rétiniennes (NVC de type 3)	79
4.	Lésions fibrovasculaires	80
B.	<u>Variations morphologiques des NVC traités par anti-VEGF</u>	81
1.	Signes OCT-angiographiques d'activité exsudative	

81	
2.	Remodelage néovasculaire des NVC traités en OCTA
83	
a.	Modifications morphologiques à court terme 83
b.	Modifications morphologiques à long terme 84
	1) Méthodes 85
a)	Type d'étude et population 85
b)	Recueil de données 85
c)	OCT-angiographie 86
d)	Critères de jugement 87
e)	Analyses statistiques 92
	2) Résultats 93
a)	Population d'étude 93
b)	Description des motifs initiaux et finaux 95
c)	Corrélation à l'activité exsudative associée en OCT 102
d)	Comparaison de la MAVC initiale et finale 102
e)	Autres caractéristiques 103
f)	Concordance inter-lecteurs des variables qualitatives 103
	3) Discussion 104
a)	Les motifs évolutifs : reflet d'un « remodelage vasculaire » 104
b)	L'anormalisation vasculaire anti-VEGF induite, un nouveau paradigme 108
c)	Signes OCT-angiographiques d'activité néovasculaire 109
d)	Limites de l'étude 111
	Conclusion 113
	Références 114
	Liste des tableaux et figures 125
	Serment d'Hippocrate 126

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ACR	PRN
AMM	RAP
Anti-VEGF	SAADA
AVC	SD-OCT
CFH	VEGF
DEP	PDGF
DHA	
DMLA	
DSR	Anastomose chorio-rétinienne
EP	Autorisation de mise sur le marché
EPA	<i>Anti-Vascular Endothelial Growth Factor</i>
ETDRS	Accident vasculaire cérébral
IDM	Facteur H du complément
IMC	Décollement de l'épithélium pigmentaire
IVT	Acide docosahexaénoïque
MLA	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
MAVC	Décollement séreux rétinien
NVC	Épithélium pigmentaire
OCT	Acide eicosapentaénoïque
OCTA	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
OM	Infarctus du myocarde
OMD	Indice de masse corporelle
OVR	Injection intra-vitréenne
PDT	Maculopathie liée à l'âge
PIGF	Meilleure acuité visuelle corrigée

Néovaisseau choroïdien
 Tomographie à cohérence optique
 OCT-angiographie
 Œdème maculaire
 Œdème maculaire diabétique
 Occlusion veineuse rétinienne
 Thérapie photodynamique
Placental Growth Factor

Pro Renata
 Prolifération angiomateuse rétinienne
Split Spectrum Amplitude Decorrelation
Angiography
Spectral Domain – OCT
Vascular Endothelial Growth Factor
Platelet Derived Growth Factor

PARTIE 1 : LA DMLA EXSUDATIVE : GÉNÉRALITÉS ET ASPECTS CLINIQUES

I. DÉFINITION

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie chronique dégénérative fréquente dont l'évolution peut être sévère, malgré des progrès thérapeutiques apparus dans la dernière décade bouleversant le pronostic fonctionnel. Elle demeure la principale cause de malvoyance et de cécité légale chez les personnes âgées dans les pays industrialisés. Elle correspond à un vieillissement associé à des anomalies pathologiques ajoutées touchant l'épithélium pigmentaire et la choriocapillaire. Sa physiopathologie est complexe et imparfaitement connue malgré l'identification de facteurs de risques génétiques et environnementaux aujourd'hui établis.

Elle comprend différentes formes cliniques liées à son histoire naturelle et à sa

gravité : la DMLA débutante ou maculopathie liée à l'âge (MLA), asymptomatique et nécessitant une surveillance et une sensibilisation des patients concernant le risque d'évolution vers des stades tardifs, la DMLA tardive ou constituée, possiblement sévère, constamment associée à un retentissement fonctionnel, et la DMLA terminale. De diagnostic essentiellement clinique, la forme débutante est caractérisée par l'existence de drusens et d'altération de l'épithélium pigmentaire, lésions bien visibles à l'examen du fond d'œil, plus ou moins à risque d'évoluer vers une forme tardive en fonction de leur aspect. La DMLA constituée comporte deux formes cliniques, la DMLA atrophique et la DMLA exsudative. D'évolution lente, les formes atrophiques sont caractérisées par la disparition localisée de l'épithélium pigmentaire, des photorécepteurs et d'une raréfaction de la choriocapillaire. Les formes exsudatives sont plus bruyantes sur le plan fonctionnel par leur mode d'apparition aiguë. La présence d'une néovascularisation choroïdienne est au cœur de sa pathogenèse. Leur diagnostic repose sur l'imagerie multimodale, l'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine permettant de différencier divers types de néovaisseaux choroïdiens (NVC), et la tomographie par cohérence optique (OCT), moins invasive et plus fréquemment réalisée en pratique, révélant le statut d'activité néovasculaire de la lésion par la présence ou l'absence de signes exsudatifs. Le stade terminal de la DMLA néovasculaire est caractérisé par l'existence d'une cicatrice fibrovasculaire disciforme, et n'est accessible à aucun traitement. Si la DMLA atrophique ne dispose à ce jour d'aucun traitement curatif, la forme exsudative a fait l'objet d'une révolution dans sa prise en charge, avec l'avènement des injections intra-vitréennes d'anti-*Vascular Endothelium Growth Factor* (anti-VEGF) en 2006 ayant éclipsé les thérapies initiales.

II. ÉPIDÉMIOLOGIE

A. Prévalence, incidence

La dégénérescence maculaire liée à l'âge est la principale cause de malvoyance et de cécité légale dans les pays développés. (1,2) Sa forme sévère la plus fréquente, la DMLA exsudative, en est la première cause. (1) Les études de prévalence donnent des valeurs s'étendant de 2,3 à 5,2% chez le sujet de plus de 65 ans, chiffres comparables en Europe et aux Etats-Unis. (3,4) Son incidence en population caucasienne américaine s'élève à 1,8% sur 5 ans et 6,8 % sur 10 ans chez les plus de 75 ans dans la Beaver Dam Eye Study. (5,6)

Si ces chiffres sont effrayants, les conséquences fonctionnelles sont considérables. En Europe, la DMLA représente 44,4% des causes de malvoyance. (7) Elle est la première cause de baisse d'acuité visuelle du sujet de plus de 50 ans dans les pays développés et la troisième cause de cécité dans le monde, la cataracte et le glaucome

chronique prédominant dans les pays asiatiques et africains. (8–10) La composante génétique, et de multiples facteurs environnementaux tels l'alimentation asiatique riche en poisson, le faible taux de chirurgie de la cataracte et l'espérance de vie plus faible dans les pays africains, et l'éventuel rôle protecteur du cristallin opacifié sont autant d'hypothèses plausibles à l'origine de cette différence. Un traitement efficace et onéreux des formes néovasculaires existe depuis 2006 au prix de lourdes contraintes pour le patient et d'un coût élevé pour la société. Dans cette aire où l'espérance de vie croît considérablement, la DMLA demeure un problème majeur de santé publique en Europe.

B. Facteurs de risque

La DMLA est une maladie complexe hétérogène sur le plan clinique et multifactorielle associant des facteurs environnementaux et des facteurs de prédisposition génétique. L'identification de ces facteurs prédisposants est essentielle pour la compréhension de la physiopathologie de la maladie.

1. Facteurs de risque génétiques

De nombreuses études ont conduit à l'identification de facteurs de prédisposition génétique. Tout d'abord, la plupart des études d'agrégation familiale ont démontré l'existence d'un risque relatif de 2 à 4 de développer la maladie en cas d'antécédent familial de DMLA. (11) Les études de jumeaux permettent de faire la part entre le rôle des facteurs génétiques et celui des facteurs environnementaux. Il a été démontré que l'héritabilité est d'autant plus élevée que la présentation clinique est sévère. Les facteurs génétiques expliqueraient 46 à 71% du phénotype observé. (12) Deux gènes majeur de

susceptibilité de la DMLA ont été identifiés ces dernières années : le gène du facteur H du complément (CFH) et le gène ARMS2 (*Age-Related Maculopathy Susceptibility 2*). Le facteur H du complément est un élément majeur de la cascade du complément. Plusieurs études cas-témoins ont décrit une association entre le variant Y402H du gène CFH et la DMLA. Il est associé à un risque plus élevé de développer une DMLA toutes formes confondues dans les populations étudiées. (13,14) Ce facteur de susceptibilité concerne une région de la protéine fixant l'héparine et la CRP, et il est donc probable que cet allèle modifie partiellement la régulation des processus inflammatoires rétiens. Comme pour le gène CFH, la fréquence de l'allèle à risque du gène ARMS2, dont la fonction biologique demeure inconnue, est élevée dans la population générale, estimée à 0,17 et représente un facteur de susceptibilité majeur, et ce risque s'accroît chez les homozygotes : les odd ratio s'élèvent à 2-3 chez les hétérozygotes, et 7-8 chez les homozygotes. (15) Les individus double homozygotes pour les allèles à risque des gènes CFH et ARMS2 ont un odd ratio de 57,6 de développer une DMLA. (16) Ces progrès majeurs dans la connaissance des facteurs de susceptibilité génétique permettent d'envisager ou de confirmer de nouvelles voies physiopathologiques, notamment en terme d'inflammation.

Il existe également des corrélations génotype-phénotype. Par exemple, une corrélation entre variants à risque du CFH et NVC occultes a été établie. (17) Ainsi, il est probable que les variants à risque des gènes de susceptibilité influencent également l'évolution vers certaines formes cliniques de DMLA et par extension la réponse aux différents traitements préventifs et curatifs. Il a été prouvé en effet une moins bonne réponse à la supplémentation en antioxydants et zinc, (18) au bevacizumab (19) et ranibizumab (20) chez les patients homozygotes pour l'allèle à risque du gène CFH et

ARMS2. Plus récemment, les mutations à risques des gènes HTRA1 et ARMS2 sont associées à une moins bonne acuité visuelle à 12 mois après traitement par ranibizumab et bevacizumab suggérant une association pharmacogénétique forte. (21) A l'inverse, certains polymorphismes ont un effet protecteurs. Les allèles à bas risque des gènes CFH, ARMS2 et HTRA1 et VEGFA sont corrélés à une meilleure évolution fonctionnelle, et l'allèle A69S du gène ARMS2 est un marqueur prédictif de réponse thérapeutique favorable des populations asiatiques. (22,23) Ces découvertes génétiques représentent probablement la base des futurs régimes thérapeutiques individualisés basés sur le génotype.

Les facteurs de risque génétiques augmentent le risque d'apparition de la maladie indépendamment des facteurs de risque environnementaux. (24) De plus, les odd ratio associés aux variants génétiques en cause sont considérablement supérieurs à ceux des facteurs environnementaux.

2. Facteurs de risque environnementaux

De nombreuses études épidémiologiques ont établis plusieurs facteurs de risques environnementaux de développement de la DMLA. L'identification des ces facteurs est essentielle à l'élaboration de stratégies préventives pour les personnes à risque.

a. Facteurs constitutionnels

L'âge est le principal facteur non génétique de DMLA, et la plupart des études

montrent que l'incidence et la prévalence de la progression de toutes les formes de DMLA augmentent avec l'âge. En effet, elle touche moins de 1% de la population caucasienne avant 60 ans, 3,5% après 75 ans et 10% après 90 ans.

La présence d'une MLA représente un facteur de risque élevé de DMLA constituée. Dans l'étude prospective POLA, la présence d'un MLA confère un odd ratio de 78 de développer une DMLA à 3 ans. (25) Le rapport 18 de l'étude AREDS révèle que le risque de développer une DMLA à 5 ans est corrélé à la surface occupée par les drusen et altérations de l'épithélium pigmentaire. (26) Le rapport 3 de l'AREDS permet de calculer aisément une estimation du risque de DMLA à 10 ans en fonction des lésions observées au fond d'œil : la présence uni ou bilatérale de drusen de plus de 125 microns (1 ou 2 points), et la présence d'anomalies pigmentaires uni ou bilatérales (1 ou 2 points) permettent d'établir un score de 0 à 4 en additionnant les points de chaque lésion. Ainsi, l'estimation du risque d'évolution de la DMLA débutante en DMLA avérée s'élève à 0,5 %, 8 %, 22 %, 49 % et 66 % en cas de score égal à 0, 1, 2, 3 et 4 respectivement. (27)

Il existe des variations importantes d'incidence et de prévalence des formes cliniques selon l'origine ethnique. (28) La forme exsudative semble deux fois plus fréquente que la forme atrophique dans la population caucasienne. La prévalence de la DMLA varie de 2,4% chez les sujets mélanodermes, 4,2% chez les hispaniques, 4,6% chez les asiatiques et 5,4% chez les sujets blancs. (29)

b. Facteurs de risque acquis

Le tabagisme est le facteur de risque le plus communément admis. La plupart des études retrouvent une augmentation du risque de 2 ou 3 de développer une DMLA chez les fumeurs. (30) En outre, il existe une association entre tabagisme et formes avancées de DMLA. (25,27,30)

Si l'hypertension artérielle, les accidents cardiovasculaires et cérébraux et l'exposition solaire sont des facteurs de risque controversés de DMLA, la relation entre obésité et DMLA semble plus significative, l'odd ratio augmentant avec l'indice de masse corporelle (IMC). (31)

Le rapport 3 de l'AREDS trouve une relation significative entre drusen intermédiaires, grand drusen et NVC et les facteurs de risque suivants : hypertension artérielle, tabagisme, hypermétropie, sexe féminin, le phénotype caucasien, l'augmentation de l'indice de masse corporelle et un moindre nombre d'années d'étude. (27)

Enfin, un régime alimentaire de type « occidental » faible en consommation de poisson semble également être impliqué dans l'apparition de la DMLA. Le rôle des habitudes alimentaire sera détaillé dans le chapitre des traitements préventifs. L'étude observationnelle correspondant au rapport 20 de l'AREDS révèle qu'une consommation d'acide arachidonique est associée à davantage de formes néovasculaires de la DMLA (OR=1,54). (32)

Dans l'avenir, et d'un point de vue préventif, la connaissance des facteurs de risque environnementaux et génétiques permettra d'évaluer le risque de développer la maladie pour chaque individu et d'envisager ainsi une stratégie préventive appropriée. D'autre part, des stratégies thérapeutiques personnalisées et la fréquence des examens de

surveillance pourront être adaptées au profil génétique d'un patient souffrant de DMLA.

III. PHYSIOPATHOLOGIE

A. Pathogenèse de la DMLA

La DMLA est la conséquence d'un vieillissement normal associé à des phénomènes pathologiques accélérant ce déclin altérant différents tissus sous l'effet de gènes régulateurs. Tout d'abord, le vieillissement de l'unité fonctionnelle photorécepteurs-épithélium pigmentaire-membrane de Bruch se caractérise par une accumulation de lipofuscine dans les phagolysosomes des cellules de l'épithélium pigmentaire (EP), matériel résiduel autofluorescent augmentant au cours du temps et reflétant ainsi l'âge et le ralentissement du métabolisme de l'EP. Cette accumulation compromet probablement les fonctions de l'épithélium pigmentaire et notamment la phagocytose, mécanisme essentiel au renouvellement des articles externes des photorécepteurs. Ce renouvellement dépend fortement du matériel dérivé de la dégradation des phagosomes, et le déficit du matériel disponible est responsable d'un raccourcissement des segments

externes. De plus, la membrane de Bruch s'épaissit et la composition de sa matrice extracellulaire s'altère par stockage protéique, lipidique et de débris, représenté par des dépôts vésiculaires et membraneux en histologie, phénomènes altérant sa perméabilité. Cette accumulation de matériel sur sa face interne est considérée comme une duplication de la membrane basale de l'épithélium pigmentaire. La nature de ces lipides oriente vers une origine épithéliale plutôt que plasmatique, évoquant la perturbation des échanges métaboliques de la rétine vers la membrane de Bruch. En effet, des échanges hydroélectrolytiques et un mouvement de fluide constant à travers la membrane de Bruch s'effectuent vers la choriocapillaire afin de soutenir l'activité métabolique intense de la rétine externe. Enfin, le flux sanguin choroïdien et l'épaisseur choroïdienne diminuent au cours du vieillissement. Une transition s'opère depuis un système sinusoidal fenêtré vers une vascularisation tubulaire. L'absence de diffusion de facteurs de croissance au travers des cellules épithéliales peut être impliquée dans les modifications anatomiques de la choroïde. (33)

Plusieurs études évoquent le rôle de l'inflammation dans la pathogenèse de la DMLA. Des dépôts de complément ont été observés en grande quantité dans la partie externe de la membrane de Bruch. De plus, l'allèle à risque de DMLA du gène CFH est un argument supplémentaire, compte tenu de son implication dans la dysrégulation de la cascade du complément. Des études anatomo-pathologiques ont montré que des dépôts d'immunoglobulines et de protéines de l'inflammation précèdent l'accumulation de lipofuscine et la formation de drusen. (34) Un taux plus élevé de CRP a également été décrit. Ce taux pourrait être lié au variant à risque du gène CFH décrit ci-dessus, ne pouvant se lier de manière optimale à la CRP. (35) Ce variant serait responsable d'une inflammation chronique de la choroïde et de l'épithélium pigmentaire par inhibition de la voie alterne du complément, à l'origine des altérations anatomiques et fonctionnelles

épithéliales précédemment décrites. Ce contexte inflammatoire entrainerait la sécrétion de VEGF par les cellules de l'épithélium pigmentaire, participant donc à la genèse de néovaisseaux choroïdiens.

Il existe une majoration du stress oxydatif liée à l'âge, dont l'implication dans la physiopathologie de la DMLA est soutenue par des études épidémiologiques, biochimiques et cliniques, concernant la prévention des formes sévères par la supplémentation en antioxydants. (36,37)

B. Pathogenèse de la néovascularisation choroïdienne

La DMLA exsudative est caractérisée par l'apparition de néovaisseaux d'origine choroïdienne. Leur phénotype anormal et notamment leur hyperperméabilité entraîne une exsudation excessive ou un saignement délétères pour la rétine et la fonction visuelle. Par des dépôts de complexes immuns, l'activation du complément et l'infiltration de cellules inflammatoires, l'inflammation chronique serait un médiateur majeur de la pathogénie de la néovascularisation choroïdienne. Comme décrit ci-dessus, des dépôts de cellules inflammatoires et de médiateurs de l'inflammation infiltrent la choroïde et ont également été retrouvés au sein de néovaisseaux choroïdiens d'échantillons humains. (38–40)

Le rôle potentiel de facteurs de croissance est au cœur des mécanismes de néovascularisation. Le très grand nombre de facteurs inhibiteurs et activateurs de l'angiogenèse témoigne d'une régulation extrêmement fine et complexe du processus

néovasculaire. Le VEGF est un puissant facteur de croissance vasculaire et d'angiogenèse. (41) Le déséquilibre local entre facteur pro et anti-angiogénique est à l'origine de la néovascularisation intraoculaire dans les pathologies ischémiques comme la rétinopathie diabétique ou l'occlusion veineuse rétinienne. (42,43) De plus, l'augmentation du taux de VEGF a été associée à la néovascularisation choroïdienne sur des modèles animaux et humains. (44–46)

L'hypoxie est un stimulus majeur de l'angiogenèse. Dans l'œil, elle est impliquée dans de nombreuses pathologies ischémiques, telles la rétinopathie diabétique, drépanocytaire, du prématuré ou secondaire à une occlusion veineuse. La participation d'une composante hypoxique n'est pas exclue du processus néovasculaire de DMLA exsudative. (47)

Enfin, les altérations du complexe membrane de Bruch-épithélium pigmentaire précédemment décrites contribuent également au développement d'une néovascularisation choroïdienne.

En conclusion, la DMLA est une maladie dégénérative chronique complexe associée à de nombreux facteurs environnementaux et génétiques dont la physiopathologie est imparfaitement connue. De nombreuses altérations anatomiques et fonctionnelles de l'épithélium pigmentaire, de la membrane de Bruch et de la choriocapillaire en réponse à un stress oxydatif chronique, un état hypoxique et inflammatoire, et une perturbation du système de dégradation et de renouvellement des articles externes des photorécepteurs sont au cœur du processus néovasculaire de la DMLA exsudative.

IV. FORMES CLINIQUES DE DMLA EXSUDATIVE

Les formes exsudatives entraînent des signes fonctionnels évocateurs d'apparition plus ou moins rapide selon le type de lésion : baisse d'acuité visuelle, métamorphopsies, scotome central ou paracentral, ou micropsie constituent un syndrome maculaire typique. Le diagnostic est évoqué à l'examen du fond d'œil tout d'abord par la présence de drusen ou d'altération de l'épithélium pigmentaire, signes de DMLA débutante, de signes exsudatifs tels un œdème rétinien, un décollement séreux rétinien (DSR), un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP), des hémorragies intra ou sous-réiniennes ou des exsudats lipidiques. Le diagnostic positif repose sur l'imagerie multimodale associant l'OCT et l'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine.

L'apparition de la tomographie par cohérence optique haute définition, et plus récemment le spectral domain-OCT (SD-OCT) offre une technique d'imagerie structurelle non-invasive et reproductible largement utilisée actuellement dans

l'exploration et le suivi des anomalies rétinienne et choroïdiennes des pathologies maculaires et plus particulièrement de la DMLA néovasculaire. (48) L'OCT est l'examen de choix pour l'analyse du statut d'activité néovasculaire par la présence ou l'absence de signes indirects d'exsudation secondaire à l'hyperperméabilité anormale des NVC : DSR, DEP, épaissement rétinien, œdème rétinien cystoïde. Le NVC lui-même correspond à une hyperréflexivité profonde fusiforme sous-rétinienne (NVC de type 2) ou sous-épithéliale (NVC de type 1) dont la localisation et l'étendue sont souvent difficiles à définir. (49)

Dans l'exploration des NVC, le gold standart demeure l'angiographie à la fluorescéine. (49,50) Elle révèle différents types de lésions néovasculaires de nature histologique, de présentation clinique, d'évolution et de pronostic propres. Les caractéristiques angiographiques des néovaisseaux choroïdiens associés à la DMLA néovasculaire ont été largement décrits afin de définir différents types présentant des réponses anatomiques et fonctionnelles propres à un traitement anti-angiogénique: (49) le néovaisseau occulte (type 1), (49,51) le néovaisseau visible ou classique (type 2) (52) et le controversé néovaisseau de type 3 dont la nature crée débat dans lequel s'opposent deux hypothèses : la prolifération angiomateuse intrarétinienne ou l'origine choroïdienne. (53–55)

A. NVC occultes sous-épithéliaux

Correspondant au NVC de type 1 dans la classification de Gass, (56) ils représentent le phénotype le plus fréquent de la DMLA exsudative (85% des cas). Ces NVC évoluent entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire.

1. Présentation clinique

La lésion pouvant passer longtemps inaperçue sous une forme quiescente, les symptômes apparaissent dans la forme décompensée sur un mode d'apparition rapidement progressif. La baisse d'acuité visuelle est modérée, les métamorphopsies sont inconstantes. Au fond d'œil, des exsudats lipidiques fréquents, un DSR limité, rarement des hémorragies et un œdème cystoïde plus tardif sont les signes exsudatifs classiques d'une forme occulte, la lésion néovasculaire elle-même n'est pas identifiable. Quatre modes évolutifs sont possibles : la persistance d'une évolution silencieuse dans environ un tiers des cas où les signes exsudatifs sont limités et l'acuité visuelle stable, (57) plus fréquemment l'apparition d'une part néovasculaire visible sus-épithéliale par effraction de l'épithélium pigmentaire, le développement d'un DEP à proximité de la lésion néovasculaire quelque soit le stade évolutif, ou l'évolution vers une forme fibroexsudative ou fibroatrophique cicatricielle en l'absence de traitement.

2. Imagerie multimodale

La lésion est hypofluorescente aux temps précoces de l'angiographie à la fluorescéine. Rarement, un pseudo-lacis vasculaire très précoce et fugace est visible. Aux temps intermédiaires, le NVC occulte se caractérise par une hyperfluorescence inhomogène à bords flous et à diffusion modérée. Il existe une imprégnation du DSR associé. Très évocatrices, les hyperfluorescences en tête d'épingle, ou *pin points*, apparaissent aux temps tardifs en regard de la lésion néovasculaire et du DSR associé. (58) L'angiographie au vert d'indocyanine est dans ce cas l'examen le plus parlant,

puisque le NVC occulte apparaît aux temps tardifs sous la forme d'une plaque hypercyanescente bien limitée. L'OCT met en évidence un DEP peu saillant à un stade débutant, ou plus marqué tardivement, associé à un aspect irrégulier et fragmenté de l'épithélium pigmentaire. Des signes exsudatifs sont présents en cas d'activité néovasculaire.

B. NVC visibles sus-épithéliaux ou classiques

NVC de type 2 dans la classification de Gass, (56) les NVC visibles purs sont les moins fréquents de la DMLA exsudative, bien qu'ils aient été les premiers décrits grâce à leur comportement éloquent en angiographie à la fluorescéine, ceci expliquant leur appellation initiale « classique ». (59) Ils peuvent naître de lésions occultes et constituer alors un NVC mixte dit prédominant visible si la composante sus-épithéliale représente plus de 50% de la lésion, ou occulte prédominant dans le cas inverse. Histologiquement, ils cheminent au dessus du plan de l'épithélium pigmentaire après l'avoir rompu et traversé.

1. Présentation clinique

Les signes fonctionnels sont plus précoces et bruyants qu'en cas de lésion occulte, et réalisent classiquement un syndrome maculaire d'apparition rapidement progressive ou aigue. A l'examen du fond d'œil, la lésion néovasculaire elle-même peut être suspectée en regard d'une zone rétinienne grisâtre ayant perdu sa transparence, et est

associée à des signes exsudatifs tels un œdème cystoïde précoce, un DSR, des exsudats plutôt à un stade tardif ou des hémorragies rétiniennes ou sous-rétiniennes. (60) L'évolution d'un NVC occulte en une forme mixte constitue un tournant majeur d'aggravation, car le pronostic des NVC visibles est moins bon.

2. Imagerie multimodale

Les NVC visibles se manifestent par une hyperfluorescence très précoce, bien limitée et intense en rayon de roue évoquant les rameaux radiaires et l'arcade vasculaire périphérique de la membrane néovasculaire. Par une hyperperméabilité vasculaire pathologique, la diffusion est intense au cours de la séquence, responsable d'un masquage de l'anneau hypofluorescent périlésionnel visible aux temps précoces. L'angiographie au vert d'indocyanine trouve ici son intérêt dans la recherche d'une part occulte associée.

Le NVC visible se caractérise en OCT par une hyperréflexivité fusiforme en avant de l'épithélium pigmentaire générant une zone d'ombre postérieure, associée ou non à des signes exsudatifs d'activité néovasculaire.

C. Anastomoses chorio-rétiniennes (ACR)

Les anastomoses chorio-rétiniennes sont une communication anormale entre les vascularisations rétinienne et choroïdienne. Leur pathogenèse est controversée. L'une des hypothèses suspecte une prolifération intrarétinienne franchissant l'épithélium pigmentaire et les nomme *Retinal Angiomatous Proliferation* (RAP). (55) Cependant,

Gass évoque une néovascularisation initialement choroïdienne progressant vers la rétine. (56) Dans un souci de clarté, Freund a alors nommé la lésion NVC de type 3. (53)

1. Présentation clinique

L'examen du fond d'œil est caractéristique. Une hémorragie intrarétinienne profonde isolée est associée à un vaisseau rétinien de calibre anormalement croissant vers la zone avasculaire centrale, plongeant perpendiculairement vers la choroïde. Des signes exsudatifs sont présents. Les ACR ont la caractéristique d'avoir un risque très élevé de bilatéralisation s'élevant à 100% à 3 ans. (61)

2. Imagerie multimodale

L'angiographie révèle une hyperfluorescence profonde et une diffusion d'intensité variable pouvant être masquée par l'hémorragie rétinienne. L'angiographie au vert d'indocyanine est dans ce cas l'examen le plus contributif, en montrant un point fortement hypercyanescent ou *hot spot* à l'extrémité du vaisseau anastomotique aux temps tardifs de la séquence. (62) Des signes de NVC occultes peuvent s'ajouter.

Les signes OCT d'une ACR sont éloquentes. Une classification en 3 stades évolutifs décrit le stade d'érosion au sommet d'un DEP (stade 1), le signe du clapet au stade 2 évoquant une effraction de l'épithélium pigmentaire par la lésion anastomotique, et le signe du double entonnoir ou *kissing sign* d'une ACR constituée. (63)

D. DEP

Les DEP représentent une forme sévère de DMLA exsudative. Ils peuvent être séreux ou fibrovasculaire. Sur le plan histologique, il s'agit d'un dédoublement de la membrane de Bruch dans un plan séparant la membrane basale de l'épithélium pigmentaire et la couche collagène interne où les NVC occultes cheminent.

1. Présentation clinique

Une saillie ronde ou ovalaire de l'épithélium pigmentaire est visible au fond d'œil. Un DSR en bordure est souvent associé. La présence de signes exsudatifs révèle l'existence d'une néovascularisation occulte associée. L'évolution spontanée est toujours défavorable. Les NVC l'envahissent progressivement et constituent ainsi un DEP fibrovasculaire.

2. Imagerie multimodale

En angiographie à la fluorescéine, le DEP s'imprègne de manière hétérogène et retardée et ses bords sont fortement hyperfluorescents. Une encoche hyperfluorescente relative irrégulière en bordure du DEP évoque un NVC associé. L'angiographie au vert d'indocyanine est l'examen de choix pour définir les formes séreuses avasculaires des formes vascularisées. Une plaque hypercyanescente tardive bien visible au bord ou au sein du DEP sombre confirme sa nature fibrovasculaire.

En OCT, les DEP séreux sont homogènes, réguliers et optiquement vides. Les DEP fibrovasculaires sont irréguliers, festonnés, et au contenu hyperréflectif hétérogène.

E. Lésions fibrovasculaires de la DMLA terminale ou dépassée

1. Présentation clinique

Si l'apparition d'une fibrose sous-rétinienne peut compliquer les suites d'une hémorragie rétrofovéale, (64) il est connu que les NVC traités par anti-VEGF ont un risque d'évolution vers une atrophie maculaire ou une fibrose sous-rétinienne, associées à un fort retentissement fonctionnel. (65–69) Les NVC prédominant visibles sont plus à risque d'une évolution fibreuse. (65) De plus il a récemment été démontré que la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) est corrélée à la sévérité de la lésion fibreuse. (67) Ainsi, la fibrose et l'atrophie sont des prédicteurs de MAVC dans la DMLA exsudative traitée. A l'examen du fond d'œil, la fibrose sous-rétinienne apparaît sous la forme d'une lésion maculaire jaunâtre surélevée bien limitée.

2. Imagerie multimodale

La lésion fibrotique se manifeste par une imprégnation progressive de fluorescéine

au cours de la séquence angiographique. En OCT, elle prend l'aspect d'une lésion sous-rétinienne très hyperréflexive de taille variable à bords nets et entraîne un ombrage des structures sous-jacentes. Une perte de l'épithélium pigmentaire et de la couche des photorécepteurs en regard est fréquente. Cette dégénérescence des photorécepteurs peut également se manifester par un remaniement circulaire, représenté par un réseau de formations ovoïdes optiquement vides entourées d'une bordure hyperréflexive, au niveau de la couche nucléaire externe. Ces lésions nommées tubulations rétiniennes externes ne doivent pas être confondues avec des kystes intrarétiniens exsudatifs. (70)

F. Autres présentations cliniques

1. Déchirure de l'épithélium pigmentaire

La déchirure de l'épithélium pigmentaire représente un mode évolutif particulier propre aux DEP séreux ou fibrovasculaires. Les signes fonctionnels sont bruyants à la phase aiguë et consistent en une aggravation brutale du syndrome maculaire. À l'examen du fond d'œil, une zone centrale pigmentée et saillante se dessine et correspond à la rétraction de l'épithélium pigmentaire déchiré. La membrane de Bruch et la choriocapillaire mises à nues apparaissent claires. Un DEP résiduel en bordure de la lésion et des signes exsudatifs sont également visibles.

En angiographie à la fluorescéine, l'épithélium rétracté est hypofluorescent tandis que la zone de choriocapillaire exposée est fortement hyperfluorescente par effet fenêtré. La lésion est bien visible en OCT où l'épithélium pigmentaire rétracté fortement hyperréflexif entraîne un cône d'ombre postérieur, contrairement à la zone dénudée à l'origine d'une hyperréflexivité accrue de la choroïde sous-jacente. Une cicatrice maculaire disciforme est l'évolution classique de la déchirure de l'épithélium

pigmentaire.

2. Hématome sous-rétinien

Cette forme de DMLA hémorragique est une complication de mauvais pronostic fonctionnel. En effet, il existe une toxicité rétinienne précoce générée par l'arrêt des échanges métaboliques entre la rétine décollée et l'épithélium pigmentaire, par lésion directe des photorécepteurs par une formation fibrineuse et plus tardivement par la toxicité du métabolisme de dégradation de l'hémoglobine. Il provient dans 50 à 100 % des cas de NVC occultes. (71)

Au fond d'œil, l'hématome apparaît sombre, en relief et à bords nets arrondis ou polycycliques, associé à des signes exsudatifs. L'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine met en évidence une néovascularisation occulte associée en bordure de l'hématome provoquant lui-même un effet masque. En OCT, l'hématome apparaît hyperréfléctif masquant les structures sous-jacentes.

Sa prise en charge est urgente et chirurgicale. Elle consiste en une injection sous-rétinienne d'agents thrombolytiques et d'un tamponnement par gaz. Les résultats sont inconstants.

PARTIE 2: ASPECTS THÉRAPEUTIQUES DE LA DMLA

I. TRAITEMENTS PRÉVENTIFS

A. Traitements médicaux de la DMLA

La DMLA est affection multifactorielle présentant des facteurs de risque génétiques et environnementaux. Son caractère polygénique complexe et actuellement encore imparfaitement compris ne permet pas d'envisager dans un futur proche une thérapie génique. Il est aujourd'hui possible d'agir seulement sur les facteurs de risque environnementaux et liés au mode de vie. Le lien entre alimentation et DMLA a été mis en lumière dans plusieurs études épidémiologiques, telles l'étude POLA portant sur 2584 patients ayant démontré une diminution du risque de DMLA avancée en cas de concentration plasmatique élevée en vitamine E (72) et en zéaxanthine (73). De même, l'étude BLUE MOUNTAIN a révélé un effet protecteur du zinc (RR=0,56) (74) et une réduction de 31 % du risque de développer une MLA dans les 10 ans chez les consommateurs réguliers de poisson. (75) Cependant, à ce jour, les traitements

médicaux de la DMLA sont inscrits dans le cadre d'une prévention secondaire afin d'éviter l'évolution d'une forme précoce de DMLA vers une forme évoluée, puisqu'aucun traitement de prévention primaire n'existe hormis la suppression des facteurs de risque non génétiques telle le sevrage tabagique. En effet, la réalisation d'études interventionnelles explorant le bénéfice d'une supplémentation alimentaire dans la réduction du risque d'apparition de la DMLA d'une population saine représente une grande difficulté.

Basée sur plusieurs études épidémiologiques observationnelles et interventionnelles ayant mis en lumière le rôle protecteur de certains micronutriments, une supplémentation alimentaire est indiquée chez des patients présentant une DMLA débutante ou DMLA avérée unilatérale, et doit associer des agents antioxydants (vitamine C et E), des caroténoïdes (lutéine et zéaxanthine) et des acides gras polyinsaturés de la famille des oméga 3, malgré l'absence de preuve solide des études interventionnelles.

B. Les études AREDS et autres études épidémiologiques

1. Conception et objectifs des études AREDS

Les études AREDS (*Age Related Eye Disease Study*) sont un ensemble d'études observationnelles et interventionnelles randomisées multicentriques contrôlées, réunissant même les conditions d'un essai clinique de phase 3 de médicaments concernant le rapport 8 détaillé plus tard. L'AREDS a inclus 4757 patients de 55 à 80 ans de 11 centres aux Etats-Unis, chez qui étaient réalisés une mesure de l'acuité

visuelle, des photographies du fond d'œil, et des questionnaires alimentaires précis. Les objectifs des études AREDS étaient d'améliorer la connaissance de la DMLA, et l'évaluation d'une formulation multi-vitaminique préventive de DMLA, par l'identification de facteurs protecteurs alimentaires. (76) Les sujets ont été divisés en 5 groupes :

- Stade 1 : pas d'anomalie
- Stade 2 : drusen intermédiaires, petits drusen extensifs ou anomalies pigmentaires
- Stade 3 : drusen intermédiaires extensifs, grands drusen
- Stade 4 : atrophie géographique
- Stade 5 ; néovascularisation choroïdienne

2. Rôle des antioxydants

Le rapport 8 de l'AREDS démontre pour la première fois l'efficacité d'une formulation de vitamine anti-oxydante C, E et bêta-carotène à haute dose, de zinc et de cuivre en prévention secondaire chez les patients présentant une DMLA de stade 3 ou 4 unilatérale, au cours d'un essai clinique randomisé contrôlé. Une diminution de 25% de la progression de la DMLA et de 19% du risque de baisse d'acuité visuelle a été démontrée. (36) L'étude AREDS 2 a mis plus tard en évidence une augmentation du risque de cancer pulmonaire corrélée à la supplémentation en bêta-carotène. (77)

3. Rôle de la vitamine B et acide folique

Une diminution du risque de DMLA a été associée à une supplémentation en acide folique, vitamine B6 et B12 dans une étude interventionnelle sur une cohorte de patientes à haut risque cardiovasculaire. (78)

4. Rôle des pigments maculaires

Le rôle des pigments maculaires a été exploré dans le rapport 22 de l'AREDS. La lutéine, la zéaxanthine et la méso-zéaxanthine sont des caroténoïdes présents en concentrations importantes dans la macula. (79) Ces caroténoïdes de la famille des xanthophylles sont les principaux éléments du pigment maculaire, (80) conférant un rôle physique de filtration de la composante bleue de la lumière solaire et un rôle biochimique local anti-oxydant. (81) Le rapport 22 a prouvé qu'un apport en lutéine et zéaxanthine était inversement corrélé aux formes néovasculaires (OR=0,65), à la forme atrophiques (OR=0,45) et également aux formes de MLA comportant des drusen de grande taille ou de taille intermédiaire (OR=0,73). (82) Cependant, ces faisceaux d'arguments en faveur d'un rôle protecteur des pigments maculaires sont contrastés par l'absence d'étude contrôlée randomisée ayant prouvé l'efficacité d'un régime supplémenté en lutéine et zéaxanthine. En effet, l'étude interventionnelle AREDS 2 n'a pas mis en évidence de diminution du risque de progression vers des formes avancées de DMLA dans le groupe de patients supplémentés en lutéine et zéaxanthine. (77)

En 2004, l'étude LAST a prouvé qu'une supplémentation en lutéine entraînait un

gain d'acuité visuelle de 5,4 lettres et une augmentation de la sensibilité au contraste à 1 an chez des patients atteints de DMLA atrophique. (83)

5. Rôle des acides gras polyinsaturés oméga 3

Les rapport 20, 23 et 30 de l'AREDS s'intéressent à l'implication des apports en acides gras polyinsaturés de la famille des omega 3 dont l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA). Le DHA est un constituant majeur des membrane des photorécepteurs. L'EPA et le DHA semblent associés à une prévalence plus faible de formes sévères de la DMLA (OR=0,61). (32) De plus, il existe un moindre risque de progression des drusen séreux bilatéraux vers une atrophie géographique chez des patients rapportant des rapports élevés en EPA (OR=0,44) et en EPA + DHA (OR=0,45). (84) Les sujets ayant des apports en omega 3 les plus élevés ont une réduction de 30% du risque de développer une atrophie géographique (OR=0,65) et des NVC (OR=0,68). (85) L'étude contrôlée AREDS 2 n'a cependant pas mis en évidence de diminution du risque de progression vers des formes avancées de DMLA par supplémentation en EPA + DHA associés ou non à la lutéine et la zéaxanthine. (77) Sur une série de patients présentant une DMLA néovasculaire unilatérale et une DMLA débutante de l'œil controlatéral, l'étude française NAT-2 a cependant mis en évidence une réduction de l'incidence de bilatéralisation de la DMLA néovasculaire chez les patients supplémentés présentant une haute concentration membranaire en DHA et EPA des globules rouges. (86)

II. THÉRAPIES INITIALES

A. Photocoagulation des NVC

C'est le potentiel fortement évolutif et destructeur des NVC qui a entraîné l'utilisation de cette technique mutilante avant l'avènement des anti-VEGF. Cette technique consiste en une destruction de la lésion néovasculaire et par conséquent de la rétine sus-jacente par la formation d'une cicatrice fibrogliale en regard de la zone traitée.

1. Etudes cliniques et indications

En 1982, la *Macular Photocoagulation Study* (MPS) a démontré le bénéfice sur la préservation de l'acuité visuelle au delà de 5 ans, quelque soit la cause des NVC. (87) De plus, un essai contrôlé a mis en évidence un gain d'acuité visuelle à 3 mois chez les patients traités. (88) Enfin, une troisième étude a décrit une persistance de vision

centrale supérieure à 1/10 chez 72 % des patients contre 21 % dans le groupe témoin.
(89)

Si à cette époque, un NVC visible situé à 200 microns de la zone avasculaire centrale était une indication de traitement, il persiste actuellement une indication de photocoagulation de NVC situé à plus de 1000 microns de la fovéa chez un patient altéré dont l'état général ou la qualité de l'entourage ne permet pas la réalisation d'injections intra-vitréennes régulières.

2. Principe et techniques

La photocoagulation induit un gradient de température élevé au niveau des pigments réiniens et choroïdiens. Une élévation de température de l'ordre de 30 degrés entraîne une dénaturation des protéines tissulaires laissant une cicatrice rétinienne et choriocapillaire de part et d'autre de l'épithélium pigmentaire.

Des impacts confluents de 200 microns d'une seconde de laser Argon ou Krypton sont réalisés en regard de la lésion après repérage vasculaire. La photocoagulation périfovéale est une technique visant à fixer la taille d'une lésion et donc le scotome induit, par l'inhibition d'une exsudation active périlésionnelle.

Les hallucinations visuelles et l'élargissement des cicatrices sont les principaux effets indésirables. Les déchirures de l'épithélium pigmentaire, l'occlusion artériolaire, l'hémorragie intra-vitréenne, et d'autres événements plus rares sont également rapportés.

Une régression du syndrome maculaire, une résorption des hémorragies et des

exsudats et une disparition du décollement séreux rétinien et plus tardivement l'apparition d'une cicatrice fibreuse sont les signes d'une évolution favorable sans récurrence néovasculaire. Un contrôle angiographique à 1 et 2 mois est de rigueur pour vérifier l'efficacité du traitement. En effet, des récurrences rapides sont fréquentes, souvent causées par un traitement incomplet.

B. Thérapie photodynamique

La thérapie photodynamique (PDT) à la vertéporfine est apparue au début des années 2000 et correspond au premier traitement validé des NVC rétrofovéaux. Elle entraîne une limitation de la baisse d'acuité visuelle maintenue par des retraitements et des visites de contrôle trimestrielles. L'arrivée des anti-VEGF en 2006 l'a très vite placée au second plan. Elle conserve cependant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et certaines indications le plus souvent en association aux anti-VEGF. En pratique, elle reste validée à ce jour pour la chorioretinopathie séreuse centrale ou les hémangiomes choroïdiens.

1. Etudes cliniques et indications

Deux grandes études contrôlées ont démontré l'efficacité de la PDT à la vertéporfine dans le traitement des NVC rétrofovéaux occupant au moins 50 % de la

lésion. Le critère de jugement principal était la proportion d'yeux ayant une perte d'acuité dite modérée ne dépassant pas 15 lettres évaluée sur selon l'échelle ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*). 39 % des cas du groupe traité contre 54% du groupe témoin à 1 an présentaient une baisse modérée de l'acuité visuelle dans l'étude TAP, chez des patients ayant un NVC mixte. (90)

Sur une cohorte de patients dont 80 % présentaient un NVC occulte pur, la différence de baisse d'acuité visuelle modérée dans les 2 groupes n'était pas significative à 1 an (51 % versus 54 %), mais s'est confirmée à 2 ans (54 % versus 67 %). L'acuité visuelle initiale et la taille de la lésion étaient prédicteurs de la réponse, suggérant de meilleurs bénéfices pour les petites lésions de moins de 4 diamètres papillaires, et présentant une acuité visuelle inférieure ou égale à 4/10. (91)

Plus tard, l'étude VIO s'est penchée sur les lésions occultes pures, de taille supérieure à 4 diamètres papillaires, et sur des patients ayant une acuité initiale inférieure à 20/50. A 1 et 2 ans, la proportion de patients ayant une baisse d'acuité visuelle modérée était comparable dans les 2 groupes. (92)

Ainsi, le bénéfice visuel semble proportionnel à l'importance de la part visible de la lésion. Dans le cadre de la DMLA, la PDT conserve une indication en cas de refus d'injections intra-vitréennes d'anti-VEGF par le patient, s'il présente une acuité visuelle comprise entre 1 et 5/10 et si la lésion présente des caractéristiques précises : la part visible est prédominante, la part néovasculaire totale représente plus de 50 % de la lésion, et la taille lésionnelle est inférieure à 9 diamètres papillaires.

2. Principe et techniques

La PDT est un traitement sélectif visant à épargner la rétine neurosensorielle. Elle active un photosensibilisant, la vertéporfine, en présence d'oxygène par l'utilisation de l'énergie lumineuse d'un laser proche de l'infrarouge (690 nm) pour ses capacités de diffusion à travers l'épithélium pigmentaire, et entraîne un effet photochimique en regard des parois vasculaires du NVC. La vertéporfine encapsulée dans des liposomes est injectée par voie intraveineuse, à la dose de 6mg/m^2 de surface corporelle. Les liposomes s'accumulent dans la lumière néovasculaire. L'irradiation débute 15 minutes après le début de la perfusion. La taille du spot est adaptée de manière à déborder d'environ 500 microns au delà de la lésion. L'utilisation d'une PDT dite demi-dose ou demi-fluence permet de réduire le risque d'effets indésirables tels des occlusions vasculaires choroïdiennes, en maintenant une efficacité similaire. L'activation de la vertéporfine par le laser d'une durée de tir de 83 secondes entraîne une libération de radicaux libres provoquant une lésion pariétale vasculaire et des phénomènes thrombotiques. La sélectivité de la fixation des liposomes aux NVC n'est pas entière. Le photosensibilisant est présent notamment dans l'épithélium pigmentaire, ce qui explique son atrophie post thérapeutique.

Un suivi angiographique est réalisé dans les 10 à 12 semaines après le traitement. Il existe un ralentissement précoce du remplissage des NVC et une régression de la diffusion tardive. Une remontée de cette diffusion est en règle observée après quelques semaines de manière concomitante à la récurrence d'un syndrome maculaire, indiquant une nouvelle séance. En revanche, une simple imprégnation autorise une surveillance espacée.

III. LES ANTI-VEGF

A. Traitement de référence des NVC

1. Avènement des injections intra-vitréennes d'anti-VEGF

a. Les molécules disponibles

Véritable révolution dans l'histoire de la DMLA exsudative, l'apparition des thérapies anti-angiogéniques intraoculaires par injections intra-vitréennes (IVT) ont bouleversé son pronostic visuel.

Commercialisé en 2006, le pegaptanib (Macugen ®) a été la première molécule ayant prouvé une efficacité partielle dans le traitement de la néovascularisation choroïdienne. (93) Oligonucléotide sélectionné pour sa haute affinité pour l'isoforme 165 du VEGFA prépondérante dans les processus néovasculaires oculaires, son usage a chuté avec l'apparition des anti-VEGF totaux bloquant toutes les isoformes du VEGF.

Le bevacizumab (Avastin ®) est un anticorps monoclonal de souris humanisé. Il est

indiqué dans le traitement des cancers colorectaux, du rein et du sein métastatiques, les cancers bronchiques non à petites cellules non opérables et d'autres cancers gynécologiques, en association à une chimiothérapie.

D'utilisation exclusivement ophtalmologique, le ranibizumab (Lucentis ®) est une fraction Fab modifiée d'anticorps humanisé dirigée contre toutes les isoformes du VEGFA.

Commercialisé en 2013, le VEGF-trap aflibercept (Eylea ®) est un bloqueur de toutes les isoformes du VEGFA, VEGFB et du *Placental Growth Factor* (PlGF). C'est une protéine de fusion contenant des portions de domaines extracellulaires des récepteurs VEGFR1 et VEGFR2.

b. Les études pivotales

En 2006, l'efficacité du ranibizumab a été démontrée dans le cadre de deux grands essais cliniques contrôlés randomisés en double insu sur 24 mois.

L'étude MARINA (94) a comparé l'efficacité d'injections mensuelles de ranibizumab 0,3 mg et 0,5 mg à des injections placebo chez 716 patients présentant un NVC occulte ou prédominant occulte naïf. Une stabilisation de l'acuité visuelle était obtenue dans 90 % des cas contre 52,9 % dans le groupe non traité. Une amélioration de l'acuité visuelle supérieure à 15 lettres était présente dans 33,3 % versus 3,8 % dans le groupe contrôle. Le gain d'acuité à 1 et 2 ans s'élevait à + 7,2 et + 6,6 lettres contre une perte de - 10,4 et - 14,9 lettres en l'absence de traitement.

L'étude ANCHOR (95) a démontré la supériorité du ranibizumab 0,5 mg en

injections mensuelle par rapport à la PDT à la vertéporfine trimensuelle. 89,9 % des 423 patients présentant un NVC prédominant visible naïf ont obtenu une stabilisation visuelle, dont 41 % d'amélioration de plus de 15 lettres, contre 65,7 % et 6,3 % dans le groupe PDT. Il existait un gain d'acuité visuelle de + 11,3 et + 10,7 lettres dans le groupe ranibizumab 0,5 mg s'opposant à une perte de - 9,5 et - 9,8 lettres dans le groupe PDT à 1 et 2 ans respectivement.

Par la suite, de nombreuses études non contrôlées ou de « vrai vie » utilisant différentes stratégies de traitement ont confirmé l'efficacité du ranibizumab en pratique. Elles seront détaillées ci après.

c. Etudes comparatives

- Ranibizumab versus bevacizumab

En 2011, l'étude multicentrique contrôlée randomisée CATT de 1208 patients est la première à démontrer l'équivalence du bevacizumab selon un régime de traitement mensuel ou *Pro Renata* (PRN). (96,97) Le critère de jugement principal choisi était le gain d'acuité visuelle à 1 an. Ce gain était similaire dans chaque groupe s'élevant à 8 (bevacizumab) et 8,5 lettres (ranibizumab) lors d'un régime mensuel, et de 5,9 et 6,8 lettres par un schéma thérapeutique PRN. La réponse anatomique était cependant meilleure dans le groupe ranibizumab mensuel (196 μ m) par rapport aux 3 autres groupes (152 à 168 μ m, $P=0.03$ par analyse de variance). Le taux de mortalité, infarctus du myocarde (IDM) et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) étaient comparables pour les deux molécules ($P>0.20$).

Plus tard, l'étude LUCAS prouve l'efficacité équivalente du ranibizumab et du bevacizumab selon un protocole *Inject and Extend*. Les principales études contrôlées sont résumées dans le tableau 1.

Une méta-analyse réalisée en 2016 a identifié 6 essais cliniques contrôlés comparant l'efficacité et la tolérance des deux molécules dans le traitement de la DMLA néovasculaire. L'analyse des résultats de 2809 patients a révélé une proportion équivalente de cas présentant une amélioration d'acuité visuelle ≥ 15 lettres à 1 an pour un même régime thérapeutique (RR, 0.90; 95% CI, 0.73-1.11). Le gain d'acuité visuelle était également similaire (MD, -0.5 lettre; 95% CI, -1.6 à +0.6). D'autres critères fonctionnels et de qualité de vie étaient comparables. Le coût d'un traitement par ranibizumab à 1 an était 5,1 et 25,5 fois celui d'un traitement par bevacizumab dans les deux essais principaux. Aucune différence significative n'existait entre les deux traitements concernant les taux d'effets indésirables oculaires et systémiques. Ainsi, l'efficacité et la tolérance des injections intra-vitréennes de bevacizumab dans le traitement de la DMLA exsudative sont comparables à celles du ranibizumab, pour un coût largement inférieur. (98)

Auteur (année)	Nombre d'yeux	Type d'étude	Traitement	Protocole	Suivi (mois)	Résultats
CATT (2011)	1208 (1 an) 1107 (2 ans)	Prospective	Bevacizumab Ranibizumab	Mensuel / PRN Mensuel / PRN	24	Traitement mensuel : + 8 et + 7,8 lettres versus + 8,5 et + 8,8 à 1 et 2 ans respectivement PRN : + 5,9 et + 5 lettres versus + 6,8 et + 6,7 à 1 et 2 ans respectivement (protocole : p=0,046 ; molécule : p=0,21) Taux de mortalité, IDM, AVC équivalents
IVAN (2012)	610	Prospective	Bevacizumab Ranibizumab	Mensuel / PRN Mensuel / PRN	24	Bevacizumab versus ranibizumab : + 4,7 et + 4,1 lettres versus + 6,4 et + 4,9 à 1 et 2 ans respectivement Mensuel versus PRN : + 6,1 et + 5,5 lettres versus + 5,1 et + 3,5 à 1 et 2 ans respectivement Taux d'effets indésirables systémiques graves équivalents
Berg (2016) LUCAS	441	Prospective	Bevacizumab Ranibizumab	Inject and Extend	24	+ 7.8 lettres versus 7.5 EMC : -113 µm versus -122 18.2 IVT versus 16.0 (P ≤ 0.001)
Kodjikian (2013) GEFAL	501	Prospective	Bevacizumab Ranibizumab	3 + PRN	12	+ 5.4 lettres versus + 3.6 EMC : - 95 µm versus - 107 6.8 IVT versus 6.5
Krebs (2013)	321	Prospective	Bevacizumab Ranibizumab	3 + PRN	12	+ 4.9 lettres versus + 4.1 (p=0.78) 5.8 IVT versus 6.1 (p=0.26)
Subramanian (2010)	21	Prospective	Bevacizumab Ranibizumab	3 + PRN	12	+ 7,6 lettres versus + 6,3 (p=0,74) EMC : - 50 µm versus - 91 (p=0,29) 8 IVT versus 4 (P=0.001)
Biswas (2011)	104	Prospective	Bevacizumab Ranibizumab	3 + PRN	18	+ 3.96 lettres versus + 3,56 (p=0,563) EMC : -37,96 microns versus - 40,70 (p=0,281)
Scholler (2014)	55	Prospective	Bevacizumab Ranibizumab	3 + PRN	12	MAVC moyenne équivalente (64.75 lettres versus 59.12 (p=0.631)) EMC : 350.47 microns versus 315.67 (p=0.088) 5,8 IVT versus 5 (p=0.084)

Tableau 1. Etudes cliniques contrôlées comparant le bevacizumab au ranibizumab dans le traitement de la DMLA néovasculaire

- Ranibizumab versus aflibercept

L'aflibercept, suivant un schéma d'injections mensuelles ou bimensuelles précédé d'une phase d'induction de trois injections mensuelles est comparable au ranibizumab mensuel selon les études VIEW 1 et 2. (99) Ces 2 études de phase 3 similaires contrôlées randomisées en double aveugle ont inclus 2419 patients atteints de CNV juxta ou rétrofovéolaire actif dans le cadre d'une DMLA exsudative. Ils étaient répartis de manière aléatoire dans 4 groupes : aflibercept 0,5 mg mensuel (0,5q4), aflibercept 2 mg mensuel (2q4), aflibercept 2 mg bimensuel après une phase d'induction de 3 injections mensuelles consécutives (2q8), ou ranibizumab 0.5 mg mensuel (Rq4). Le critère de jugement principal était la proportion de patients maintenant leur MAVC à 1

an. Tous les groupes aflibercept étaient non inférieurs et cliniquement équivalents au ranibizumab mensuel. Les résultats anatomiques étaient également similaires. Enfin, il n'existait aucune différence significative entre les taux d'évènements indésirables oculaires et systémiques entre les 2 molécules. Cependant, les 2 traitements semblent apporter des schémas thérapeutiques et une durabilité similaires en pratique. En effet, la fréquence de traitement entre les 2 molécules est similaire sur une étude rétrospective de 1373 patients, puisqu'elle ne retrouve aucune différence en terme de nombre d'injections et d'intervalle de traitement. (100) En pratique, l'efficacité anatomique et fonctionnelle de l'aflibercept est comparable aux résultats de l'étude VIEW selon une analyse de données de 1840 yeux naïfs au Royaume Uni, avec un gain d'acuité visuelle de 5,1 lettres à 1 an contre 8,4 dans l'analyse intégrée des études VIEW 1 et 2. (101) Une méta-analyse récente retrouve une efficacité anatomique et fonctionnelle et une tolérance équivalente de l'aflibercept et du ranibizumab. (102) Plusieurs études de vraie vie ont été menées et les principales sont rapportées dans le tableau 2.

Auteur (année)	Nombre d'yeux	Type d'étude	Traitement	Protocole	Suivi (mois)	Résultats
Heier (2012) VIEW	1419	Prospective	Aflibercept Ranibizumab	3 + bimensuel Mensuel	12	Sur 1419 yeux naïfs : Stabilisation de l'acuité visuelle équivalentes : 95.1% versus 94.4% dans le groupe ranibizumab + 7,9 lettres versus + 8,1 dans le groupe ranibizumab Amélioration anatomique équivalente
Bohni (2015)	27	Rétrospective	Aflibercept Ranibizumab	3 + PRN	12	Gain d'acuité visuelle équivalent : - 0.97 letters (95 % CI. -6.06-4.12); p = 0.709 Diminution de l'EMC équivalente : -25.16 µm, 95 % CI; (-78.01-27.68); p = 0.351 Moyenne d'injections équivalents : 8,49 IVT versus 8,28 (p=0,787)
Mantel (2016)	21	Prospective	Aflibercept Ranibizumab	3 + <i>Observe and plan</i>	12	Sur 21 yeux récalcitrant nécessitant depuis 2 ans un traitement par ranibizumab mensuel : Perte d'acuité visuelle : - 2.0 lettres versus + 0.5 dans le groupe ranibizumab (P= 0.07) Intervalle de traitement équivalent : 1,13 mois versus 1,14 Moyenne d'injections équivalente : 10,7 IVT dans les 2 groupes
Salto (2016)	47	Prospective	Aflibercept	3 + bimensuel	12	Gain d'acuité visuelle : de 0.60 à 0.32 logMAR Diminution de l'EMC 241 à 198 microns
Wikoff (2014) TURF	46	Prospective	Aflibercept	3 + PRN	6	Sur 46 yeux récalcitrants ayant reçu précédemment en moyenne 42 injections de ranibizumab : MAVC stable : + 0.2 lettres (p=0.71) Diminution de l'EMC : -27.3 (p=0.018) Moyenne de 5,6 IVT
Chang (2015)	49	Prospective	Aflibercept	3 + bimensuel	12	Sur 49 yeux résistants aux ranibizumab ou bevacizumab Gain d'acuité visuelle : + 4,7 lettres (p < 0,001) Diminution de l'EMC : - 97,2 microns (p < 0,001)
Eadie (2014)	111	Rétrospective	Aflibercept	3 + PRN	12	Sur 111 yeux ayant reçu précédemment au moins 3 IVT de ranibizumab ou bevacizumab MAVC stable : de 20/62 à 20/64 (p= 0.84) Diminution de l'EMC : de 228.6 à 176.9 µm (p=0 .001)
Singh (2014)	26	Prospective	Aflibercept	3 + bimensuel	6	Sur 26 yeux précédemment traités par ranibizumab ou bevacizumab : Gain d'acuité visuelle : + 5,9 lettres Diminution de l'EMC de - 38,6 microns
Liu (2015)	17	Prospective	Aflibercept	3 + bimensuel	10	Gain d'acuité visuelle : + 11,9 lettres (p=0,002) Pas de différence de gain d'acuité visuelle à 1 an entre les répondeurs précoces et les répondeurs tardifs
Heussen (2014)	71	Rétrospective	Aflibercept	3 + PRN renforcé	12	Sur 71 yeux récalcitrants ayant reçu précédemment une moyenne de 9 IVT de ranibizumab Amélioration de la MAVC de 0.47 logMAR à 0.25 logMAR

Tableau 2. Etudes cliniques contrôlées et non contrôlées évaluant l'efficacité de l'aflibercept dans le traitement de la DMLA exsudative

2. Stratégies thérapeutiques

a. Différents protocoles de traitement

La prise en charge d'un patient présentant une DMLA exsudative débute par une phase d'induction consistant en une injection par mois pendant 3 mois consécutifs. Concernant la phase d'entretien, différentes stratégies de traitement et de retraitement ont été établies. Le choix de l'une d'entre elles doit être fait au cas par cas en accord avec le patient et en fonction de la réponse thérapeutique.

- Protocole mensuel strict

Le régime mensuel strict est un traitement mensuel systématique ne tenant pas compte de l'activité néovasculaire. Son efficacité est prouvée puisqu'il est le régime du protocole des études pivotales. Ce protocole validé est peu utilisé en pratique à cause de ses nombreux inconvénients : le nombre d'injections trop élevé et lourd pour le patient et le praticien et le risque accru d'injections inutiles et d'endophtalmie.

- Protocole bimensuel

Le schéma bimensuel de l'aflibercept après une phase d'induction a prouvé sa non-infériorité par rapport au ranibizumab mensuel. (99) De plus, une étude a montré un gain d'acuité visuelle satisfaisant de 8,3 lettres à 1 an par ranibizumab bimensuel. Cependant, ce schéma entraîne des variations importantes de l'épaisseur maculaire, et les patients nécessitant des IVT supplémentaires ne présentaient aucun gain fonctionnel.

(103) Aussi, une efficacité similaire a été démontrée entre les régimes mensuels, bimensuels et toutes les 6 semaines de bevacizumab dans une étude contrôlée randomisée sur 191 patients. (104)

- Protocole « Pro Renata »

L'étude monocentrique non contrôlée PrONTO réalisée en 2009 sur 40 yeux a eu un retentissement considérable chez les praticiens car elle est à l'origine du régime de traitement le plus utilisé en pratique aujourd'hui dans le monde, nommé « *Pro Renata* » ou PRN. (105) Il consiste à retraiter ou surveiller le patient sur la base des résultats de l'examen clinique et de l'OCT réalisés chaque mois. Les critères de retraitement comprenaient une baisse d'acuité visuelle de plus de 5 lettres, l'apparition d'une nouvelle hémorragie rétinienne au fond d'œil, ou la présence de signes exsudatifs en OCT définis par un œdème intra-rétinien, un DSR, ou une augmentation de l'épaisseur maculaire centrale supérieure à 100 microns, relevés lors de contrôles mensuels stricts. En effet, la présence ou l'aggravation d'un DEP ne faisait pas partie de ces critères à l'époque. Les résultats étaient similaires au régime mensuel strict, avec un gain d'acuité visuelle comparable (gain de 9,3 lettres à 1 an, 11,1 lettres à 2 ans) pour un nombre moyen d'injections inférieur (5,6 injections en moyenne à 1 an et 9,9 à 2 ans). L'étude CATT confirme également cette équivalence. (96)

De plus, cette étude a mis en lumière un aspect majeur de la maladie : la variabilité interindividuelle des réponses cliniques aux anti-VEGF. En effet, si 2 patients ont été injectés de manière quasi mensuelle, 3 autres n'ont nécessité que des 3 injections de la phase d'induction. La proportion de ces excellents répondeurs s'élevait à 20% dans

l'étude SUSTAIN. (106) Deux études « Vie réelle » ont évalué ce protocole de traitement au cours d'un suivi mensuel moins strict, avec 8 à 9 contrôles annuels contre 12 théoriques. Elles révèlent que les résultats dépendent de la qualité du suivi, car l'espacement des contrôles entraîne une perte d'efficacité importante (gain d'acuité visuelle à 1 an de 5 et 0,7 lettres contre 9,3 lettres dans l'étude PrONTO). (107,108) L'avantage de cette stratégie est ainsi une efficacité similaire au régime mensuel pour un moindre nombre d'injections. L'efficacité de cette méthode de référence est cependant fortement dépendante de la qualité du suivi.

Les études évaluant l'efficacité de ce protocole sont résumées dans le tableau 3.

- Protocole « *Inject and Extend* »

Proposée par Spaide en 2007, la stratégie « *Inject and Extend* » adopte une attitude proactive. (109,110) L'idée est de traiter le patient avant la récurrence exsudative et d'espacer ainsi les contrôles, dans le but de diminuer le nombre de visites et d'injections. Ainsi, le patient est revu et traité quoi qu'il arrive 6 semaines après la phase d'induction. En cas d'absence de signe d'activité néovasculaire, le contrôle et l'injection suivants se feront dans un délai allongé de 2 semaines (8 semaines). En revanche, si la lésion est active, le délai sera raccourci de 2 semaines (4 semaines). Le délai entre 2 visites et injections ne doit pas dépasser 10 à 12 semaines. Les avantages de cette technique originale sont nombreux: une organisation simplifiée où la visite et l'injection se font dans le même temps, l'absence d'anxiété du patient liée au verdict, et surtout l'anticipation des intervalles de récurrences néovasculaires. Son principal inconvénient est d'ordre éthique, car l'on traite des NVC inactifs. Ainsi, une excellente

compréhension du patient est nécessaire. La stratégie *Inject and Extend* s'est révélée équivalente (111) voire plus efficace (112,113) que le PRN en terme de gain d'acuité visuelle pour un nombre d'injections inférieur.

Les études évaluant l'efficacité de ce protocole sont résumées dans le tableau 3.

- Protocole « *Observe and Plan* »

Il a été démontré que le premier intervalle de récurrence néovasculaire est fortement prédictif des intervalles suivants. (114) Ainsi, le protocole "*Observe and Plan*" consiste à planifier l'intervalle de traitement idéal personnalisé de manière permanente, dans le but de réduire le nombre de visites et d'injections en maintenant un gain fonctionnel. Après une phase d'induction classique de 3 IVT mensuelles pendant 3 mois consécutifs, une phase d'observation par des visites mensuelles permet de définir un intervalle de récurrence, dès qu'une rechute est diagnostiquée. L'intervalle de traitement correspond à l'intervalle de récurrence raccourci de 2 semaines. Le patient bénéficie alors d'une série de 3 injections réalisées selon son intervalle de traitement personnalisé, sans visites de contrôle. L'intervalle de traitement est compris entre 1 et 3 mois. La visite de contrôle intervient au même intervalle de temps après la dernière injection. La présence d'une exsudation entraîne une diminution de 2 semaines de l'intervalle de traitement pour les 3 injections suivantes. En revanche, l'absence d'activité néovasculaire le rallonge de 2 semaines.

L'efficacité de ce régime a été prouvée par une étude prospective sur 104 yeux traités par ranibizumab, avec un gain de + 9,8 lettres pour une moyenne de 7.8 IVT et de

3.97 visites de contrôle. (115) Ce protocole partage ainsi les mêmes avantages que le schéma « *Inject and Extend* ».

Les études évaluant l'efficacité des différents régimes sont résumées dans le tableau 3.

Auteur (année)	Nombre d'yeux	Type d'étude	Traitement	Protocole	Suivi (mois)	Résultats
Rosenfeld (2006) MARINA	716	Prospective	Ranibizumab Placebo	Mensuel	24	+ 7,2 et + 6,6 lettres versus - 10,4 et - 14,9 lettres dans le groupe placebo à 1 et 2 ans respectivement
Brown (2006) ANCHOR	423	Prospective	Ranibizumab PDT	Mensuel Trimensuel	24	+ 11,3 et + 10,7 lettres versus - 9,5 et - 9,8 lettres dans le groupe PDT à 1 et 2 ans respectivement
Lalwani (2009) Pr-ONTO	40	Prospective	Ranibizumab	3 + PRN	24	+ 9,3 et 11,1 lettre à 1 et 2 ans respectivement Moyenne de 5,6 et 9,9 IVT à 1 et 2 ans respectivement
Holz (2011) SUSTAIN	513	Prospective	Ranibizumab	3 + PRN	12	+3.6 lettres à 1 an
Busbee (2013) HARBOR	1098	Prospective	Ranibizumab	Mensuel 3 + PRN	12	+9.2 lettres (mensuel) versus +8.6 (PRN) Diminution de l'EMC : -163.3 µm versus -172.4 µm Moyenne de 6.9 IVT dans le groupe PRN
Rothenbuelher (2009)	138	Rétrospective	Ranibizumab	3 + PRN Suivi mensuel strict	12	+ 7,3 lettres Moyenne de 5.6 IVT 12 visites
Querques (2010)	96	Rétrospective	Ranibizumab	3 + PRN Suivi mensuel strict	24	+ 9 lettres à 1 an Moyenne de 5,1 IVT 12 visites
Dadgostar (2009)	131	Rétrospective	Ranibizumab	3 + PRN Suivi allégé	12	+ 5 lettres Moyenne 5,2 IVT 9 visites
Cohen (2009)	122	Rétrospective	Ranibizumab	3 + PRN Suivi allégé	12	+ 0,7 lettre Moyenne 3,8 IVT 8 visites
Hatz (2016)	140	Rétrospective	Ranibizumab	Inject and extend 3 + PRN	12	+ 0.18 lettres versus + 0.07 8.6 IVT versus 6 8,6 visites versus 11,9
Oubraham (2011)	90	Rétrospective	Ranibizumab	Inject and extend 3 + PRN	12	+ 10.8 lettres versus + 2.3 7.8 IVT versus 5.2 8.5 visites versus 8.8
Shienbaum (2012)	74	Rétrospective	Ranibizumab	Inject and extend	12	Amélioration de la MAVC de 20/230 à 20/109 Moyenne de 7.94 IVT
Mantel (2014)	104	Prospective	Ranibizumab	Observe and plan	12	+ 9.8 lettres 7.8 IVT 3.97 visites entre le 3 ^{ème} et le 12 ^{ème} mois Intervalle de traitement moyen : 1.97 mois
Cohen (2014)	27	Rétrospective	Ranibizumab	3 + bimensuel	12	+ 8,4 lettres 8,8 IVT

Tableau 3. Etudes cliniques pivotales, contrôlées et non contrôlées évaluant l'efficacité du ranibizumab selon différentes stratégies thérapeutiques de la DMLA exsudative

b. Critères de retraitement

Les critères de retraitement actuels sont plus nombreux et plus strictes qu'il y a 10 ans. Ils regroupent : une baisse d'acuité visuelle de 3 ou 5 lettres, une nouvelle hémorragie au fond d'œil, la présence de signes exsudatifs tomographiques comprenant un DSR ou un œdème intra-rétinien persistants ou nouvellement apparus, un épaissement rétinien de plus de 30 microns, et l'apparition ou l'aggravation d'un DEP.

3. Réponses thérapeutiques : les répondeurs types

La variabilité des réponses cliniques aux anti-VEGF a été révélée par l'étude PrONTO utilisant pour la première fois la stratégie PRN. (105) Si une minorité de patients peut présenter un tableau de guérison après la phase d'induction, dans la majorité des cas, le mode évolutif sera cyclique après une bonne réponse au traitement d'attaque, par une récurrence des réactivations néovasculaires selon un intervalle plus ou moins long. L'évolution peut être défavorable, consistant en une exsudation persistante malgré un traitement intensif ou une réponse rapidement fibrotique. En pratique, différents profils de patients se dessinent quant à la réponse anatomique des lésions néovasculaires, et au nombre d'injections nécessaires. On peut distinguer ainsi 4 principaux types de répondeurs : les bon répondeurs ou « *happy few* » étant les patients guéris après la phase d'induction dans 10 à 15% des cas, les récurrents ayant une bonne réponse anatomique au prix de nombreuses injections, les mauvais répondeurs évoluant rapidement vers une lésion fibrotique ou atrophique, et les récalcitrants présentant une lésion répondant peu au traitement, telle un large décollement de l'épithélium

pigmentaire, malgré de nombreuses injections. Ces différents profils évolutifs sont le reflet de l'imperfection des traitements actuels, dont les mécanismes d'action demeurent à ce jour imparfaitement compris.

De plus, il a été prouvé que le premier intervalle de retraitement suivant la phase d'induction par ranibizumab est un bon prédicteur des intervalles de récurrence suivants. Ceci suggère une haute prédictibilité intra-individuelle des besoins de retraitement. (114) Ainsi, en pratique, un schéma de traitement personnalisé pourrait se présenter comme suit : une phase d'induction de 3 IVT suivie d'une stratégie PRN avec contrôle mensuel stricte pendant les 6 premiers mois afin de trouver l'intervalle de récurrence propre au patient, suivi d'un traitement d'entretien systématique.

4. Tolérance systémique des injections intra-vitréennes d'anti-VEGF

Bien que les IVT d'anti-VEGF soient largement utilisés dans le traitement de la DMLA néovasculaire, l'œdème maculaire diabétique (OMD) et l'œdème maculaire (OM) compliquant une occlusion veineuse rétinienne (OVR), leurs effets indésirables systémiques graves demeurent peu connus. Le bécavizumab présente un passage systémique plus important. En effet, il est détectable dans la circulation générale pendant 21 jours, (116) tandis que le ranibizumab l'est durant seulement 15 heures. (117) Les effets d'inhibition du VEGF circulant sont incertains. En 2010, une étude rétrospective menée sur une grande base de données a révélé une diminution de la mortalité chez les patients traités pour une DMLA par ranibizumab ou bécavizumab par rapport à ceux traités par pegaptanib ou thérapie photodynamique. De plus, une méta-analyse n'a décelé aucune augmentation significative d'événements cardiovasculaires

ou hémorragiques extra-oculaires lors de traitement de DMLA, OMD ou OM sur OVR par ranibizumab ou bevacizumab. (118) En outre, il ne semble pas exister de différence entre ranibizumab et bevacizumab dans le traitement de la DMLA exsudative concernant la mortalité, l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et autres évènements thrombotiques. (119) Dans ce sens, l'étude CATT n'a également révélé aucune différence de tolérance entre les 2 molécules. (96)

Cependant, une méta-analyse de 2015 a montré qu'un traitement intensif mensuel par ranibizumab ou aflibercept semble induire une augmentation du risque de décès et d'AVC chez les patients à haut risque cardiovasculaire traités mensuellement pour œdème maculaire diabétique. (120) Aussi, une revue de 2014 démontre qu'un traitement intensif par ranibizumab dans le traitement de la DMLA est associé à un risque d'évènements vasculaires, sans augmenter la mortalité. (121)

Ainsi, il semble raisonnable d'opter pour un schéma thérapeutique allégé chez les patients à haut risque vasculaire et de reporter une injection jusqu'à 3 mois après un accident ischémique.

B. Mécanismes d'action des anti-VEGF : l'évolution des stratégies anticancéreuses comme base de réflexion

1. Réseau vasculaire physiologique et néovascularisation

a. Réseau vasculaire optimal

Dans un système biologique, un réseau vasculaire optimal doit fournir un flux sanguin le plus efficace possible pour une moindre dépense hydraulique et métabolique. La loi de Murray permet de calculer des dimensions idéales, comme l'angle des branches filles par rapport au vaisseau mère, et la longueur d'un segment, en fonction d'un rayon vasculaire donné. Ces dimensions optimales ne varient que très légèrement en fonction des tissus et de leurs besoins dans un environnement physiologique. (122–124) In vivo, il a été déterminé que la dépense énergétique d'un arbre vasculaire optimal serait inférieure à 10% au dessus de la valeur minimale de Murray. (125) En revanche, dans un environnement tumoral ayant des taux de cytokines anormaux, les règles de vascularisation optimale ne sont pas respectées. A titre d'exemple, la perte d'énergie dépassant la valeur calculée selon la loi de Murray générée par la vascularisation d'un carcinome mammaire serait de l'ordre de 40 à 100%. (126) En effet, le flux sanguin, turbulent, chemine au sein d'une organisation vasculaire intra-tumorale anormale hyperperméable avec dilatations, shunts et anastomoses anarchiques. Ainsi, l'approvisionnement en oxygène et nutriments du tissu est altéré. Par des besoins métaboliques intenses du à un microenvironnement oncogène hypoxique, les cellules tumorales sécrètent des facteurs pro-angiogéniques en excès. Ces facteurs rendent les vaisseaux tumoraux encore plus anormaux et donc incapables d'approvisionner le tissu en nutriments et oxygène, et entretiennent alors un cercle vicieux.

b. Angiogenèse et VEGF

Principal aspect de la néovascularisation, l'angiogenèse est le mécanisme par lequel de nouveaux vaisseaux se développent à partir d'une structure endothéliale préexistante. (127) Peu fréquente chez l'adulte, l'angiogenèse physiologique est impliquée dans la maturation des follicules ovariens ovulatoires (128) et au cours des mécanismes de cicatrisation. En revanche, une angiogenèse non contrôlée se développe dans certaines conditions pathologiques hypoxiques, inflammatoires ou tumorales. (129) Elle est un processus continu sollicité à la demande et évoluant de manière progressive tant que le stimulus pathologique persiste. Elle est orchestrée par des mécanismes complexes impliquant de nombreux facteurs pro et anti-angiogéniques. Le facteur pro-angiogénique le plus étudié, le facteur de croissance endothéliale ou *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) est spécifique de l'endothélium vasculaire et ubiquitaire. Il stimule fortement la prolifération des cellules endothéliales, leur migration et leur assemblage en structures tubulaires et exerce une action de perméabilisation endothéliale intense.

L'angiogenèse est un mécanisme fortement VEGF-dépendant. Une lésion tissulaire induite par un état hypoxique, inflammatoire ou tumorale, entraîne la libération de facteurs de croissance pro-angiogéniques stimulant les cellules endothéliales et leur perméabilité. Des métalloprotéases dégradent la membrane basale, la matrice extracellulaire et activent de multiples cytokines pro ou anti-angiogènes. Les cellules endothéliales prolifèrent et migrent au sein de la matrice remodelée par une interaction entre intégrines de surface cellulaire et protéines matricielles, permettant la formation de lumières au sein des structures tubulaires néoformées. Enfin, le *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) et d'autres facteurs stimulent la maturation capillaire par le recrutement

de cellules de soutien musculaires et de péricytes.

Le VEGF induit une croissance vasculaire dans un cadre physiologique et pathologique de l'angiogenèse adulte, (41) et il est connu que les néovaisseaux VEGF-induits présentent fréquemment des anomalies morphologiques et fonctionnelles. (130) Cette limite entre angiogenèse normale et angiogenèse aberrante correspond à un seuil de concentration en VEGF environnemental : les capillaires néoformés par une concentration inférieure au seuil pathologique sont stables, uniformes, dotés d'une couverture péricytaire efficace et VEGF-indépendants et donc insensibles aux anti-VEGF, contrairement aux capillaires évoluant au dessus du seuil pathologique devenant hémangiomateux et sensibles aux anti-VEGF. (131) Ainsi, la balance entre l'angiogenèse VEGF induite et la maturation vasculaire induite par les péricytes PDGF induite détermine le seuil entre l'induction de capillaires stables et de capillaires instables, par une inhibition paracrine et juxtacrine de la prolifération endothéliale par les péricytes. (132,133)

2. Hypothèse initiale : le blocage vasculaire

Le mécanisme d'action des traitements anti-VEGF dans la thérapie anticancéreuse demeure peu connu et a suscité de nombreuses interrogations et publications ces dernières décennies. En 1971, l'hypothèse pharmacodynamique initialement suspectée reposait sur l'idée logique d'une hypoxie tissulaire et de privation nutritive par blocage vasculaire, car la néovascularisation est associée à la croissance d'une tumeur maligne solide. (127) Les résultats ont été décevants. (134)

3. Seconde hypothèse : la normalisation vasculaire

La potentialisation des effets d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie par un traitement anti-VEGF a été constatée au cours des années 1990. (135,136) La radiothérapie ionisante est oxygène-dépendante. D'autre part, l'efficacité d'une chimiothérapie croît avec la qualité de l'apport vasculaire intra-tumoral. Enfin, de nombreuses études précliniques ont démontré que des taux élevés de VEGF au sein de la tumeur génèrent des anomalies vasculaires. (137) Des ces observations est née l'hypothèse selon laquelle les anti-VEGF pourrait entraîner une « normalisation vasculaire ». (138) En effet, la limite séparant l'angiogenèse normale de l'angiogenèse aberrante dépend d'un seuil de concentration en VEGF environnemental. (131) Le phénotype vasculaire tumoral anormal généré par des taux de cytokines angiogéniques en excès pourrait ainsi être normalisé de manière transitoire. Ainsi, les anti-VEGF rétabliraient une perfusion tumorale plus efficace en inhibant les portions les plus anormales du réseau vasculaire, expliquant ainsi l'accentuation des effets des thérapies anticancéreuses traditionnelles. Sur des modèles animaux, la normalisation vasculaire VEGF-induite est décrite au travers d'une régression de la taille et des tortuosités des néovaisseaux, et d'une maturation vasculaire par recrutement péricytaire et normalisation de la membrane basale. (135,136) Cette hypothèse a été étendue aux NVC traités par les anti-VEGF utilisés dans la DMLA exsudative, avec l'idée innovante d'utiliser des drogues anti-PDGF.

4. OCT-angiographie et CNV : couple idéal pour l'étude des mécanismes d'action des anti-VEGF

La normalisation vasculaire n'a jamais été prouvée chez l'homme, et le mécanisme d'action des anti-VEGF sur la néovascularisation reste imparfaitement compris. Récemment commercialisé, l'OCT-angiographie (OCTA) est un examen d'imagerie innovant bouleversant le monde de l'ophtalmologie et dont l'intérêt pratique dans l'exploration de diverses pathologies rétiniennes et choroïdiennes suscite de nombreuses études et publications ces dernières années. En effet, si l'OCTA permet une visualisation excellente des différents réseaux vasculaires rétiens, elle offre pour la première fois une image morphologique précise des lésions néovasculaires choroïdiennes de manière non invasive et reproductible. Ainsi, l'OCT-angiographie semble être un nouvel outil idéal dans l'analyse de l'effet des anti-VEGF sur la néovascularisation choroïdienne, et par extrapolation à la néovascularisation tumorale.

PARTIE 3 : ANALYSE OCT-ANGIOGRAPHIQUE DE LA NEOVASCULARISATION CHOROIDIENNE DE LA DMLA EXSUDATIVE

I. PRINCIPES DE L'OCT-ANGIOGRAPHIE

L'OCTA est une technique d'imagerie innovante en 3 dimensions détectant le flux sanguin et ses variations en fonction de la vitesse du débit dans les vaisseaux rétiens maculaires au travers d'une fenêtre d'acquisition de 3/3 mm. Elle utilise le principe Split Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography (SAADA) générant des images angiographiques de décorrélation d'amplitude du signal, par la prise à grande vitesse d'une série d'images (70000 A-scans par seconde), utilisant une source lumineuse de 840 nm et une bande passante de 50 nm. Chaque cube OCT-angiographique contient 304 lignes horizontales et verticales séparées de 9 microns et 2 B-scans consécutifs réalisés en chaque point. Ces B-scans obtenus sont comparés, la variation locale de l'image étant attribuée au mouvement des érythrocytes dans les vaisseaux. Un cube OCT-angiographique est réalisé en 3 secondes par l'acquisition de 2 volumes orthogonaux d'OCTA afin de minimiser les artefacts de mouvement dus aux éventuelles microsaccades et pertes de fixation. A partir de l'acquisition des coupes OCT B-scans, une reconstruction en 3 dimensions est réalisée dans l'axe frontal. Le logiciel de l'appareil génère une segmentation automatique de la rétine et de la choroïde pour l'analyse des images. Quatre couches peuvent ainsi être analysées, dont l'épaisseur et la profondeur peuvent être ajustées manuellement : le réseau capillaire superficiel maculaire, le réseau capillaire profond maculaire, la rétine externe et la choriocapillaire. L'OCT-A permet ainsi une visualisation en trois dimensions de la vascularisation rétinienne et choroïdienne. (139–141)

II. INTERPRÉTATION ET ASPECTS PHYSIOLOGIQUES

A. Aspect de la rétine normale

L'OCTA offre une imagerie de la vascularisation rétinienne et choroïdienne. L'efficacité de l'OCTA dans l'analyse des différents plexus vasculaires rétiens a été comparée dans des conditions physiologiques à l'angiographie à la fluorescéine conventionnelle, gold standart de l'exploration in vivo de la vascularisation rétinienne. Si l'OCTA offre une visualisation fine des plexus capillaires superficiels, profonds et péripapillaires radiaires en l'absence d'injection intraveineuse de produit de contraste, l'angiographie à la fluorescéine n'image que les vaisseaux rétiens superficiels, un seul des 3 réseaux capillaires majeurs. (142) Cette différence est due au chevauchement de la diffusion de colorant du plexus profond et de la vascularisation choroïdienne créant un fond hyperfluorescent flou et diffus masquant les images capillaires, absente en OCTA. Ainsi, l'OCTA offre une capacité d'évaluation clinique supérieure de la vascularisation rétinienne de manière non invasive (142,143) En effet, les effets indésirables des injections intraveineuses de fluorescéine sont bien connus, de la nausée fréquente à l'exceptionnel choc anaphylactique. (144)

- Le plexus capillaire superficiel rétinien est imagé dans une segmentation interne comprenant la couche des cellules ganglionnaires et la couche des fibres optiques, à 40 microns sous la membrane limitante interne. L'aspect OCT-angiographique est ici superposable à l'image angiographique, avec une bonne visualisation des artères, veines rétiennes et de l'arcade vasculaire périfovéale, le réseau capillaire étant bien mieux défini en OCTA par un flux en

maille dense et homogène.

- Le plexus capillaire profond est analysable dans une segmentation incluant la couche nucléaire interne et plexiforme externe en coupe transverse. Une organisation en vortex veineux est bien visible.
- La segmentation de la rétine externe comprend la couche nucléaire externe, la couche des photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire. Ces structures étant avasculaires, il n'existe aucun flux visible dans des conditions physiologiques.
- Le flux de la choriocapillaire est visible de 10 à 30 microns sous le plan de l'épithélium pigmentaire. Il est homogène, grisâtre, sans trajet vasculaire clairement identifié. Les moyens et gros vaisseaux choroïdiens des couches de Sattler et Haller se devinent au delà de 30 microns en dessous de l'épithélium pigmentaire, en abaissant manuellement la segmentation choriocapillaire. Des trajets vasculaires hypointenses se distinguent.

B. Principaux artéfacts

Les artéfacts des images OCT-angiographiques sont fréquents et peuvent survenir à plusieurs niveaux et étapes de l'acquisition. Les caractéristiques intrinsèques de l'œil, les mouvements oculaires par microsaccades et pertes de fixation, le traitement de l'image et les stratégies de présentation de l'image peuvent générer des artéfacts qu'il est important de reconnaître pour une bonne interprétation. Spaide et al. les ont répertoriés et nommés. (145)

- Les artéfacts de mouvement peuvent entraîner un aspect de vaisseaux dédoublés ou discontinus, des lignes blanches horizontales dues à la détection de grandes valeurs de décorrélation, ou un étirement de l'image.
- L'artéfact de projection est celui qui affecte le plus l'OCTA. Il est à l'origine de la visualisation de flux dans des segmentations inexactes. Par exemple, le plexus capillaire et les larges vaisseaux rétiniens superficiels de la segmentation superficielle sont également bien visibles dans la segmentation de la rétine externe, couche physiologiquement avasculaire. Ce phénomène s'explique par l'hyperréflexivité de l'épithélium pigmentaire sous-jacent qui, tel un miroir, réfléchit le signal lumineux des vaisseaux sus-jacents. La connaissance de cet artéfact est essentielle pour éviter des erreurs d'interprétation, notamment dans la localisation de lésions pathologiques, néovasculaire par exemple.
- L'aspect hypointense des vaisseaux choroïdiens est expliqué par

l'atténuation des flux bas par le logiciel, selon un seuil minimum de flux, dans une optique de réduction du bruit et d'amélioration de la qualité d'image. En effet, le flux choroidien est masqué par l'épithélium pigmentaire et la choriocapillaire, par atténuation naturelle de ces structures sus-jacentes pigmentées ou hyperréfléctives. Ainsi, en cas d'atrophie de l'épithélium pigmentaire, un réseau choroidien à flux élevé se révèle.

III. OCT-ANGIOGRAPHIE ET NÉOVASCULARISATION CHOROÏDIENNE DE LA DMLA

A. Sémiologie descriptive des lésions néovasculaires de la DMLA

La néovascularisation choroïdienne est au cœur de la pathogenèse de la DMLA exsudative. Dans son exploration, le gold standart est l'angiographie à la fluorescéine. (49,50) Cependant, imprégnation et diffusion de fluorescéine aux temps tardifs de l'examen peuvent parfois générer des images douteuses d'interprétation difficile. De même, si l'OCT est une technique d'imagerie structurale non-invasive et reproductible largement utilisé actuellement dans l'exploration et le suivi de la DMLA néovasculaire., une différenciation claire entre les structures hyperréfectives néovasculaires ou fibreuses est parfois difficile, lésions toutes deux hyperréfectives. L'OCT et l'angiographie conventionnelle génèrent des images en deux dimensions permettant une visualisation indirecte du néovaisseau par diffusion tardive de produit de contraste et par la présence de liquide intra ou sous-rétinien, mais la localisation et la morphologie précise du NVC sont difficiles à évaluer. Dans l'exploration de la DMLA exsudative, l'OCTA représente une nouvelle approche innovante permettant pour la première fois une analyse morphologique précise du NVC. Les caractéristiques OCT-angiographiques des néovaisseaux de type 1, (146) 2, (147) 3 (148) et fibrotiques (149) ont été décrits dans des études récentes. Sur une image OCT-angiographique, un NVC apparaît comme

une lésion à flux élevé, avec une sensibilité variable par rapport à l'imagerie multimodale. Même si les NVC présentent des caractéristiques morphologiques variables, certains partagent une configuration similaire. Ainsi, différents motifs ont été décrits et nommés selon des caractéristiques morphologiques précises.

1. NVC occultes sous-épithéliaux (type 1)

Par la réalisation d'images OCTA de 23 patients présentant un NVC occulte typique en imagerie multimodale, Kuehlewein L et al. ont distingués 3 motifs de lésions à flux élevé partageant des caractéristiques microvasculaires communes :

- le « *medusa pattern* », présentant des vaisseaux rayonnant dans toutes les directions à partir du centre de la lésion,
- le « *seafan pattern* » où les troncs vasculaires principaux n'empruntent qu'une seule direction,
- le « *indistinct pattern* » ne répondant à aucunes des caractéristiques morphologiques précédentes. (146)

Une étude récente a évalué en OCTA une cohorte de 32 yeux à haut risque de DMLA exsudative (présence de drusen séreux confluents, de migrations pigmentaires, d'une DMLA exsudative controlatérale) afin de rechercher la présence de NVC non exsudatifs. En effet, une angiographie n'était pas indiquée chez ces patients non symptomatiques. Si l'ensemble des patients ne présentait aucun argument pour une néovascularisation occulte en imagerie multimodale, L'OCTA a cependant dévoilé un NVC de type 1 dans 2 cas. (150) De même, Roisman et al. ont diagnostiqué 3 NVC de type 1 en OCTA dans une cohorte de 11 patients porteurs de MLA et présentant aucun

signe de NVC en imagerie multimodale. (151) Ainsi, l'OCTA semble plus sensible dans la détection des NVC non exsudatifs invisibles en imagerie multimodale. La relation entre NVC exsudatif et non exsudatif est inconnue. Une hypothèse probable avance qu'un NVC non exsudatif est une forme mature de NVC ayant développé des vaisseaux compétents matures avec une bonne couverture péricytaire, expliquant l'absence d'hyperperméabilité vasculaire visible en angiographie.

2. NVC visibles sus-épithéliaux (type 2)

Dans l'analyse de NVC de type 2 en OCTA, El Ameen A et al. ont proposé une description similaire à celle des NVC de type 1 de Kuehlewein L et al., le « *seafan pattern* » était alors nommé « *glomerulus-shaped lesion* ». 10/14 patients présentaient un *medusa pattern* et 4/14 un *seafan pattern*. (147) Cette étude a démontré que ces réseaux néovasculaire étaient bien visibles non seulement dans la segmentation de la rétine externe, ce qui est concordant avec la localisation histologique sus-épithéliale des NVC de type 2, mais également dans la segmentation de la choriocapillaire. Ceci est dû à un artefact de projection dû à l'hyperréflexivité de l'épithélium pigmentaire décrit précédemment. Cette caractéristique des NVC de type 2 doit être connue afin d'éviter des erreurs d'interprétation.

Les différents motifs OCT-angiographiques ne semblent pas être spécifiques d'un type de NVC 1 ou 2. En revanche, les NVC de type 3 ont des caractéristiques propres.

3. Anastomoses chorio-rétiniennes (NVC de type 3)

Les caractéristiques OCTA des NVC de type 3 ont été décrites dans une série de 18 patients présentant des lésions naïves de traitement pour une meilleure analyse sémiologique. Dans l'ensemble des cas, un réseau touffu ou « *tuft-shaped high flow network* » correspondant à des anastomoses rétino-rétiniennes émergeant du plexus capillaire profond était visible dans la segmentation de la rétine externe et aboutissait dans l'espace sous-épithélial. Dans 15/18 yeux, une lésion ronde à flux élevé ou « *clew-like lesion* » était identifiable dans la couche choriocapillaire. (148)

L'OCTA a une excellente sensibilité de diagnostic des NVC de type 3. Elle semble confirmer l'origine rétinienne primitive de la lésion.

4. Lésions fibrovasculaires

47 sur 49 yeux présentant une fibrose sous-rétinienne secondaire à une DMLA exsudative de la série de Miere A et al. montraient un réseau néovasculaire à flux élevé au sein de la cicatrice fibrotique en OCTA. (149) Trois motifs de NVC se sont distingués :

- l'aspect en arbre taillé ou “pruned vascular tree”,
- le réseau emmêlé ou “tangled network”,
- la boucle vasculaire ou “vascular loop”.

Aucun de ces motifs n'était associé de manière significative à une activité exsudative en imagerie multimodale. Ainsi, l'OCTA permet de confirmer la persistance d'un réseau vasculaire anormal au sein de la cicatrice, quelque soit le statut actif ou inactif de la

lésion.

B. Variations morphologiques des NVC traités par anti-VEGF

1. Signes OCT-angiographiques d'activité exsudative

Si l'OCTA permet pour la première fois une visualisation directe précise de la lésion néovasculaire, son intérêt serait majoré si elle permettait également d'évaluer son statut d'activité ou d'inactivité néovasculaire à temps donné, par des caractéristiques morphologiques évocatrices. En effet, l'OCTA aurait donc une influence directe sur la décision thérapeutique de retraitement ou de surveillance, et permettrait de s'affranchir d'angiographies invasives. Ainsi, Coscas et al. se sont penchés sur la capacité de l'OCTA dans le diagnostic d'activité exsudative d'une lésion néovasculaire par une étude comparative. Des examens d'imagerie multimodale traditionnelle et des images OCT-angiographiques ont été réalisées de manière concomitante sur une série de 80 yeux présentant une DMLA exsudative. (152) L'imagerie multimodale posait le diagnostic d'activité ou d'inactivité exsudative et classait ainsi les patients en 2 groupes A et B, tandis que les images OCTA étaient divisées en 2 groupes en fonction de caractéristiques morphologiques pré établies des NVC :

- Groupe A : NVC exsudatif en imagerie multimodale

- Groupe B : NVC exsudatif en imagerie multimodale
- Motif 1 en OCTA
 - Configuration dense et bien définie
 - Ramifications ou *branching* : nombreux fins capillaires
 - Nombreuses anastomoses et boucles vasculaires
 - Terminaisons vasculaires : arcade périphérique
 - Présence d'un halo sombre périlésionnel
- Motif 2 en OCTA
 - Configuration « filamenteuse » linéaire peu dense
 - Ramifications : larges vaisseaux matures
 - Rares anastomoses et boucles vasculaires
 - Terminaisons vasculaires : aspect en arbre mort
 - Absence d'halo sombre périlésionnel

Enfin, les groupes A et B de l'imagerie multimodale et les motifs 1 et 2 de l'OCTA ont été comparés afin d'évaluer la possible correspondance entre activité exsudative et aspect morphologique OCT-angiographique. Une correspondance de 94,9 % entre les groupe A et le motif 1, et de 90,5 % entre les groupe B et le motif 2. Cette correspondance excellente entre morphologie et activité exsudative fait de l'OCTA un outil supplémentaire fiable dans l'exploration et le suivi des NVC.

Ces différences morphologiques des NVC soulèvent la question de l'implication des anti-VEGF dans ces variations microvasculaires, et des mécanismes par lesquels ils agissent et entraînent ce que l'on appelle le « remodelage néovasculaire ».

2. Remodelage néovasculaire des NVC traités en OCTA

a. Modifications morphologiques à court terme

L'effet des anti-VEGF sur les NVC a d'abord été constaté sur un plan quantitatif. Une diminution moyenne de 23,6 % de l'aire et de 29,8 % du plus grand diamètre de la lésion néovasculaire a été décrite après traitement sur 5 de 6 NVC naïfs analysés en OCTA. (153) Mais d'autres études se sont penchées sur les modifications morphologiques du néovaisseau que génère le traitement, et sur le délai d'apparition de ces changements par rapport à l'injection.

Ainsi, la série de 10 yeux de Marques et al. suivis par OCTA avant injection, 1 heure après, 1 semaine et 1 mois après traitement, a révélée une perte de capillaires périphériques de la lésion, une fragmentation vasculaire et une diminution de la densité vasculaire ont été mises en évidence à 7 jours après IVT, suivies d'une re prolifération capillaire périphérique à 1 mois post-IVT. (154) De même, un NVC de type 2 naïf suivi sur 3 cycles de traitement par aflibercept a montré une diminution du flux et de l'aire lésionnelle à 2 semaines post-IVT, suivie d'une reperfusion visible en OCTA de quelques branches du NVC à 4 semaines, précédant de 2 semaines une activité exsudative diagnostiquée en imagerie multimodale 6 semaines après traitement. (155) Il

existe donc un rebond d'activité visible en OCTA précédant l'exsudation en OCT.

Enfin, une étude prospective sur 5 NVC de type 2 naïfs a analysé les modifications néovasculaires en OCTA à J1, entre J7 et J10, entre J12 et J18, et à 1 mois. Il existe une réduction croissante de la lésion dès 24 heures après traitement pour atteindre un maximum de réduction vasculaire entre 12 et 18 jours post-IVT. Des phénomènes de re prolifération et de recanalisation vasculaire (réapparition des mêmes vaisseaux précédemment occlus) s'opèrent entre 28 et 35 jours après traitement. Cette évolution est répétée à chaque cycle d'injection. (156)

Ces études précieuses nous éclairent sur la cinétique d'action des anti-VEGF suggérant leur pic d'efficacité, et sur les phénomènes de re prolifération néovasculaire à l'origine des récives exsudatives.

b. Modifications morphologiques à long terme

La signification de ces modifications morphologiques des membranes néovasculaires secondaires à un traitement récurrent par anti-VEGF sont peu connues. De plus, l'évolution des conséquences de ces variations microvasculaires cycliques des NVC traités ne sont pas connues sur le long terme. Ainsi, nous avons mené une étude dont l'objectif était de décrire ces changements microvasculaires par la distinction de différents motifs de NVC, au cours d'un suivi par OCTA sur le long terme de patients atteints de DMLA exsudative traités par injection intra-vitréenne d'anti-VEGF selon un régime mensuel, bimensuelle ou PRN.

1) Méthodes

a) Type d'étude et population

Cette étude rétrospective monocentrique a été menée au Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil. Les patients présentant un NVC actif de type 1, type 2 ou mixte dans le cadre d'une DMLA exsudative, naïf de traitement ou précédemment traité étaient inclus si un suivi minimum de 6 mois en OCTA était disponible. Les critères d'inclusion comprenaient un diagnostic de NVC basé sur la « FA international AMD classification », (157) l'absence d'opacité significative des milieux, une fixation correcte et une bonne coopération du patient permettant l'acquisition d'images de bonne qualité. Les critères d'exclusion étaient l'existence d'autres pathologies oculaires associées à un décollement de l'épithélium pigmentaire, d'une dystrophie pseudovitelliforme de l'adulte, d'une myopie forte ou d'une dystrophie maculaire héréditaire.

b) Recueil de données

La visite initiale de référence retenue pour chaque patient était celle possédant la première acquisition d'image OCT-angiographique de la lésion néovasculaire. La

consultation comprenait également un examen clinique et paraclinique complet incluant nécessairement l'évaluation de la meilleure acuité visuelle corrigée mesurée avec l'échelle Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), un fond d'oeil dilaté, un SD-OCT (HRA, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany), une OCTA (Optovue RTVue XR Avanti, Optovue, Inc., Freemont, CA) et éventuellement une FA et ICGA. Comportant les mêmes examens, la consultation finale était la plus récente possible. Dans une optique d'analyse sur le long terme, un minimum de 6 mois entre les deux visites était requis. Entre ces 2 consultations de référence, les patients étaient traités par injections intra-vitréennes d'anti-VEGF selon un régime personnalisé mensuel, bimensuel ou PRN au cours d'un suivi habituel. L'acuité visuelle initiale et finale, l'activité exsudative évaluée cliniquement et en imagerie multimodale étaient relevées. Aussi, les caractéristiques OCT-angiographiques des lésions néovasculaires à flux élevé étaient soigneusement analysées, initialement et après traitement, selon des critères précédemment définis et décrits ci après.

c) OCT-angiographie

L'OCTA AngioVueXR Avanti device (RTVue XR; Optovue Inc) était utilisé pour chaque patient. Dans cette étude, 2 images OCT-angiographiques par patient étaient comparées, l'une initiale et l'autre réalisée au moins 6 mois après. Différents motifs morphologiques de NVC précédemment décrits dans la littérature étaient reconnus et nommés sur les images OCT-angiographiques initiales selon des caractéristiques précises, et comparés aux motifs finaux dans les segmentations « rétine externe » et « choriocapillaire ». En plus de l'évolution des motifs néovasculaires au cours du temps, d'autres particularités et modifications de flux microvasculaire étaient relevées, tels

l'augmentation du calibre vasculaire, la formation de boucles vasculaires, la naissance de néocapillaires ou bien de zone d'absence de flux.

d) Critères de jugement

Critère de jugement principal

Caractéristiques morphologiques des réseaux de flux néovasculaires

Pour chaque œil, l'image OCTA initiale était comparée à l'image finale. Deux lectrices expérimentées décrivaient en aveugle la présence ou l'absence de 6 caractéristiques morphologiques précises dans une segmentation choriocapillaire constante :

- Un réseau vasculaire à flux élevé ou un vide
- Un vaisseau nourricier, défini comme un large vaisseau d'où semble naître d'autres chaînes vasculaires, et sa localisation centrale ou périphérique au sein de la lésion néovasculaire
- Des branches vasculaires grêles au sein de gros troncs vasculaires
- Des anastomoses annulaires en périphérie de la lésion
- Un flux filamenteux en arbre mort
- Un halo hyporéfléctif.

Définition de 4 motifs distincts de réseaux de flux

La présence ou l'absence d'une ou plusieurs des caractéristiques morphologiques précédentes permettaient de classer chaque lésion dans l'un des 4 motifs de flux néovasculaires suivants :

- La « méduse », comprenant un vaisseau nourricier central, des anastomoses périphériques circulaires, de fines branches vasculaires et un halo hyporéfectif,
- Le « seafan », formé d'un vaisseau nourricier périphérique associé à de fines et abondantes branches vasculaires et d'un halo hyporéfectif, sans anastomoses annulaires,
- Le motif indistinct, ne présentant ni tronc nourricier, ni anastomoses périphériques circulaires, seulement de fins vaisseaux grêles abondants et éventuellement d'un halo hyporéfectif,
- « L'arbre taillé » définit par un flux filamenteux au sein de larges canaux vasculaires isolés sans fines branches ou anastomoses. La présence d'un halo hyporéfectif et d'un vaisseau nourricier était facultative.

En cas de désaccord entre les 2 lectrices, un sénior réinterprétait les images

contentieuses et tranchait dans l'attribution du motif. Notons que, pour chaque motif, le halo hyporéfléctif, caractéristique inconstante et d'origine inconnue, n'est jamais un critère indispensable. Sa présence ou son absence était relevée non pas dans un but de classification mais d'analyse statistique.

Définition de 2 groupes de motifs selon leur morphologie

Deux groupes de motifs étaient définis, selon la présence ou l'absence de critères OCT-angiographiques d'activité néovasculaire précédemment décrits par Coscas GJ et al., tels l'existence de fins capillaires et d'une arcade vasculaire périphérique (152) :

- Les motifs immatures : la méduse, le seafan et l'indistinct, partageant des critères communs d'activité néovasculaire,
- Le motif mature : l'arbre taillé, caractérisé par l'absence de signe d'activité.

La description de ces motifs est résumée dans le Tableau 4.

	Fines branches	Anastomoses périphériques	Vaisseau nourricier	Flux filamenteux	Halo hyporéfléctif†
Motifs immature					
“Méduse“	Oui	Oui *	Oui, central *	Non	Oui
“Seafan“	Oui	Non	Oui, périphérique	Non	Oui
Indistinct	Oui	Non	Non visible	Non	Oui
Motif mature					
“Arbre taillé“	Non	Non	Oui ou non	Oui	Oui ou non

* L'une de ces deux caractéristiques est suffisante pour classer la lésion en motif « méduse ».

† Cette caractéristique inconstante n'est pas indispensable pour classer une lésion en motif immature.

Tableau 4. Caractéristiques OCT-angiographiques des quatre motifs de réseau néovasculaire à flux élevé

Définition de 2 groupes de motifs selon leur évolution

Cette étude a pour objectif principal d'analyser l'évolution sur le long terme de la morphologie des NVC au cours d'une thérapie anti-VEGF, but facilité par l'attribution de motifs vasculaires récurrents. Pour chaque patient, le motif final était comparé au motif initial. Les cas présentant un motif inchangé sur les deux images OCTA formaient le groupe « motif constant ». A l'inverse, une substitution de motifs au cours du temps classait le patient dans le groupe « motif évolutif ».

Critères de jugement secondaires

Statut d'activité exsudative associé en imagerie multimodale

L'imagerie multimodale traditionnelle, et particulièrement la SD-OCT occupent une place centrale dans l'évaluation de l'activité exsudative d'une lésion néovasculaire dans la pratique clinique quotidienne, et guident ainsi directement la décision thérapeutique. Si l'OCTA offre de nouvelles perspectives diagnostiques par son approche innovante dans l'exploration des pathologies choroïdiennes et rétiniennes, son intérêt dans la pratique clinique n'est pas encore établi, notamment dans le domaine de

la DMLA néovasculaire. Actuellement, ces nouvelles informations OCT-angiographiques demeurent limitées à la recherche clinique. Les caractéristiques morphologiques des néovaisseaux révélées avec précision pour la première fois par l'OCTA sont-elles corrélées à leur statut d'activité exsudative et donc à la conduite thérapeutique ? Telle est la question à laquelle plusieurs études récentes tentent de répondre. Ainsi, dans cette optique d'évaluation de l'intérêt pratique de l'OCTA, chaque images OCT-angiographiques initiales et finales étaient comparées aux SD-OCT correspondantes afin d'établir une corrélation entre types de motif et signes exsudatifs en SD-OCT. Les groupes « motifs immatures » versus « motif mature » d'une part, et « motif constant » versus « motif évolutif » d'autre part, étaient ainsi comparés sur leur statut exsudatif.

Acuité visuelle

La meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) initiale et finale des groupes « motif constant » et « motif évolutif » étaient comparées afin de rechercher une corrélation entre l'évolution néovasculaire en OCTA et le retentissement fonctionnel.

Autres caractéristiques OCT-angiographiques étudiées

Les zones d'absence de flux au sein ou en périphérie des lésions à flux élevé, et l'augmentation du calibre vasculaire des principaux troncs néovasculaires d'un examen à l'autre étaient soigneusement relevées.

e) **Analyses statistiques**

L'analyse statistique était réalisée à l'aide du logiciel STATA (version 13.0 , STATA CORP LP, College Station, TX, USA) et comprenait des statistiques descriptives concernant les principales caractéristiques cliniques. Le test exact de Fischer et le test du Chi² étaient utilisés dans la comparaison des variables qualitatives, le test de Wilcoxon permettait l'analyse des données quantitatives. Dans le but d'évaluer le degré de concordance des résultats d'interprétation qualitative des 2 lectrices, un coefficient Kappa était calculé. Pour chaque résultat, le seuil de significativité était $p < 0,05$.

2) Résultats

a) Population d'étude

Dix-sept yeux de seize patients présentant une DMLA exsudative active ont été inclus. La cohorte était composée de cinq hommes et douze femmes âgés de 68 à 89 ans (moyenne : 81 ± 6.5 ans). Un NVC de type 1 était diagnostiqué dans 5/17 cas (29,4%), un NVC de type 2 dans 9/17 cas (52,9%) et un NVC mixte dans 3/17 cas (17,6%). A la visite initiale de référence, 9 yeux (52,9%) étaient naïfs de tout traitement, les 8 autres yeux avaient bénéficié quant à eux d'une moyenne de $8,4 \pm 5,5$ injections intra-vitréennes d'anti-VEGF auparavant. La MAVC moyenne initiale était $0,38 \pm 0,49$ logMAR (Snellen équivalent : 20/50). A la visite finale, chaque patients avait reçu une moyenne de $7,3 \pm 2,3$ injections intra-vitréennes d'anti-VEGF au cours de la période de suivi. La MAVC finale était $0,28 \pm 0,38$ logMAR (Snellen équivalent : 20/40). La durée moyenne de suivi entre l'examen initial et final était de $11,7 \pm 3,3$ mois. Les caractéristiques démographiques et cliniques sont résumées dans le Tableau 5.

Cas	Age (ans)	Sexe	État naïf ou traité	Type de CNV	MAVC initiale (Snellen)	MAVC finale (Snellen)	Nombre d'injections à l'inclusion	Nombre d'injections durant le suivi	Durée de suivi (mois)
1	83	M	Naïf	1	20/25	20/20	0	6	11
2	85	M	Naïf	2	20/64	20/25	0	6	9
3	86	F	Naïf	2	CLD	20/250	0	5	6
4	86	F	Naïf	2	20/160	20/100	0	8	9
5	86	F	Traité	2	20/25	20/25	3	3	6
6	77	F	Naïf	Mixe	20/25	20/20	0	8	10
7	73	F	Naïf	Mixe	20/32	20/20	0	5	11
8	83	F	Traité	2	20/50	20/40	9	4	15
9	85	F	Traité	2	20/80	20/200	6	11	16
10	89	M	Naïf	2	20/100	20/80	0	11	11
11	77	F	Traité	2	20/20	20/25	8	11	14
12	88	F	Traité	2	20/25	20/20	6	11	13
13	83	F	Naïf	1	20/50	20/32	0	6	12
14	68	F	Naïf	1	20/20	20/25	0	9	11
15	68	F	Traité	Mixe	20/32	20/25	9	8	11
16	80	M	Traité	1	20/25	20/40	21	6	17
17	80	M	Traité	1	20/25	20/20	5	6	17

Tableau 5. Caractéristiques cliniques

b) Description des motifs initiaux et finaux

Distribution des différents types de motifs

- Visite initiale

Les images OCT-angiographiques initiales révélèrent des motifs néovasculaires de type immature dans 100% des cas, comprenant 6 méduses (35,3%) (Figure 1A), 4 seafans (23,5%) (Figures 2A, 3A et 3B) et 7 motifs indistincts (41,2%) (Figures 4A et 5A). 1 cas de motif indistinct présentait une zone d'absence de flux intralésionnelle (5,9%). Des signes exsudatifs associés en SD-OCT étaient présents dans 16/17 cas (94,1%).

- Visite finale

A l'examen OCT-angiographique final, 11 motifs de réseau à flux élevé (64,7%) étaient de type mature ayant un aspect d'arbre taillé, dont 3 étaient associés à une zone d'absence de flux. Les 6/17 autres motifs (35,3%) restaient de type immature : 2 méduses (11,8%), 2 seafans (11,8%) et 2 motifs indistincts (11,8%). 4/11 (36,4%). 4/11 (36,4%) cas de motifs matures étaient associés à une exsudation en SD-OCT. En

revanche, les 6 cas de motifs immatures montraient tous une activité exsudative associée sur les images SD-OCT finales correspondantes.

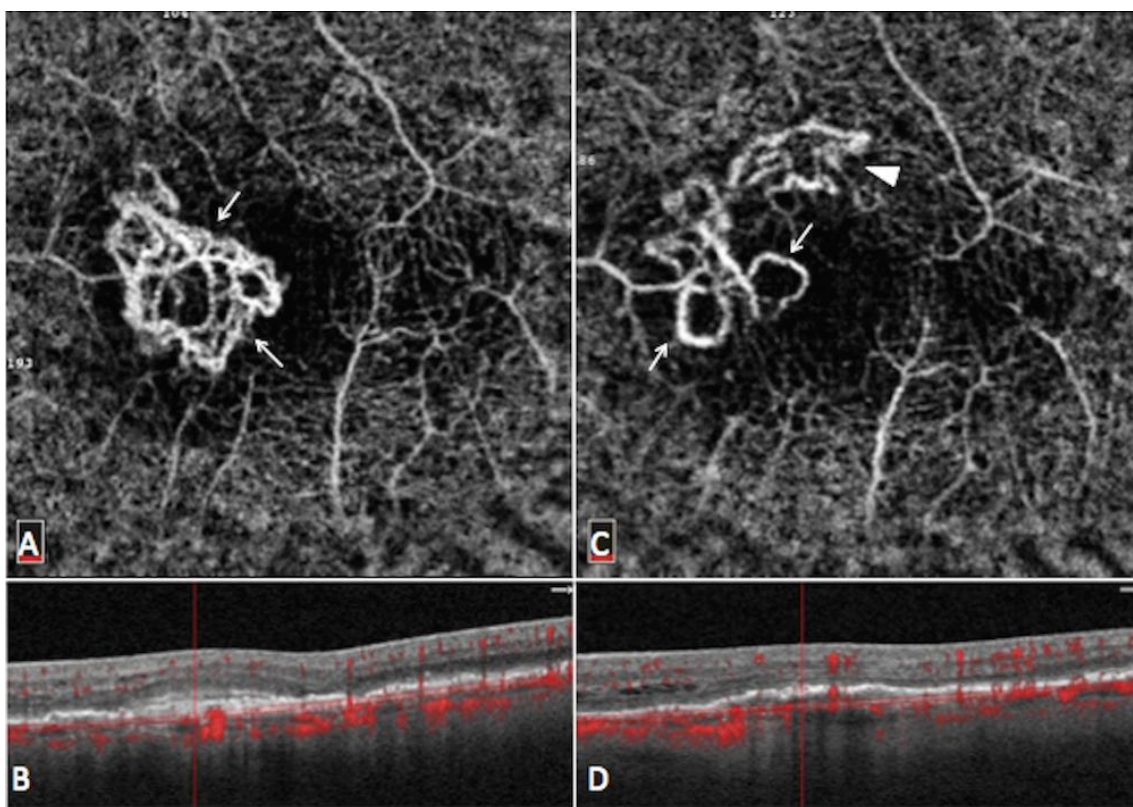


Figure 1. OCTA d'une patiente de 86 ans présentant un NVC de type 2 actif à la visite initiale et 6 mois plus tard. La patiente a bénéficiée de IVT de ranibizumab avant l'OCTA initiale et 3 autres durant les 6 mois de suivi.

A: Image OCTA dans la segmentation choriocapillaire (31-59 micromètres en dessous de l'épithélium pigmentaire (EP)) à la visite initiale. Des anastomoses périphériques circonférentielles (flèches blanches), de fines branches et un halo sombre permettent de classer cette lésion en motif immature actif. La présence d'un vaisseau nourricier central suggère un motif de type « méduse ».

B: B-scan corrélé dans la segmentation choriocapillaire montrant des signes exsudatifs : exsudation hyperréfléctive sous-rétinienne et kystes intra-rétiniens.

C: Image OCTA dans la segmentation choriocapillaire (31-59 micromètres en dessous de l'EP) à la visite finale 6 mois plus tard. Noter la régression des fins vaisseaux, la persistance des principaux troncs vasculaires terminant en boucle vasculaire (flèches blanches), l'absence de flux entre les gros vaisseaux, et le calibre vasculaire élargi, signe d'artériogénèse. Une pousse localisée de néovaisseaux est observée dans la partie supérieure de la lésion (tête de flèche blanche).

D: B-scan corrélé dans la segmentation choriocapillaire montrant des kystes intra-rétiniens persistants.

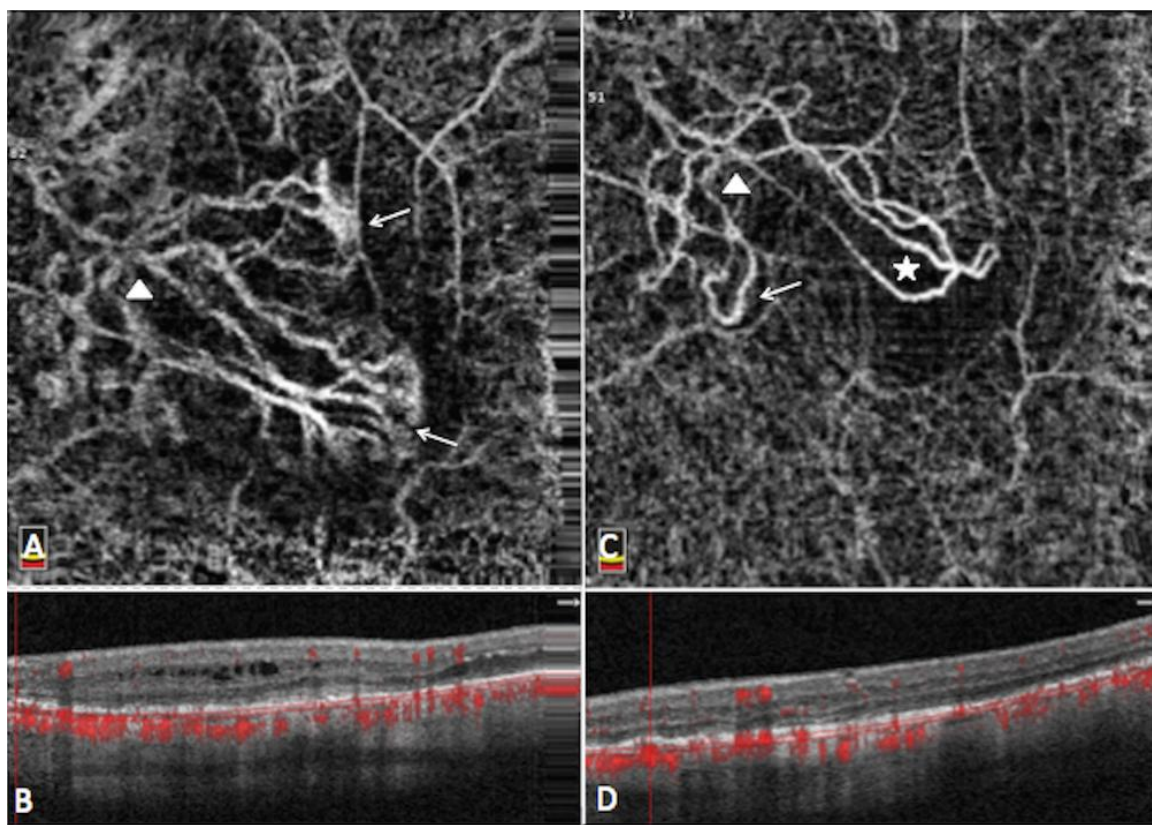


Figure 2. Changement de morphologie d'un motif immature à un motif mature sans exsudation finale. OCTA d'une patiente de 86 ans présentant un NVC de type 2 naïf à la visite initiale et 9 mois plus tard. La patiente a bénéficiée de 8 IVT de ranibizumab entre les 2 examens.

A: Image OCTA dans la segmentation choriocapillaire (16-44 micromètres en dessous de l'EP) à la visite initiale. Noter la direction similaire du vaisseau nourricier (tête de flèche blanche) et des principaux

vaisseaux, la terminaison périphérique dense composée de fines branches vasculaires et d'anastomoses (flèches blanches), un halo sombre périlésionnel, suggérant un motif de type « seafan ».

B: B-scan corrélé dans la segmentation choriocapillaire montrant des signes exsudatifs : exsudation hyperréfléctive sous-rétinienne et kystes intra-rétiens.

C: Image OCTA dans la segmentation choriocapillaire (16-44 micromètres en dessous de l'EP) à la visite finale 9 mois plus tard. Noter la régression des plus petits vaisseaux, la visualisation du vaisseau nourricier (tête de flèche blanche), la persistance des principaux canaux vasculaires se terminant en boucle (flèches blanches) et l'absence de flux entre les vaisseaux (étoile blanche). Noter l'élargissement des vaisseaux, signe d'artériogénèse. C'est un motif mature en arbre mort typique.

D: B-scan corrélé dans la segmentation choriocapillaire ne montrant aucun signe exsudatif.

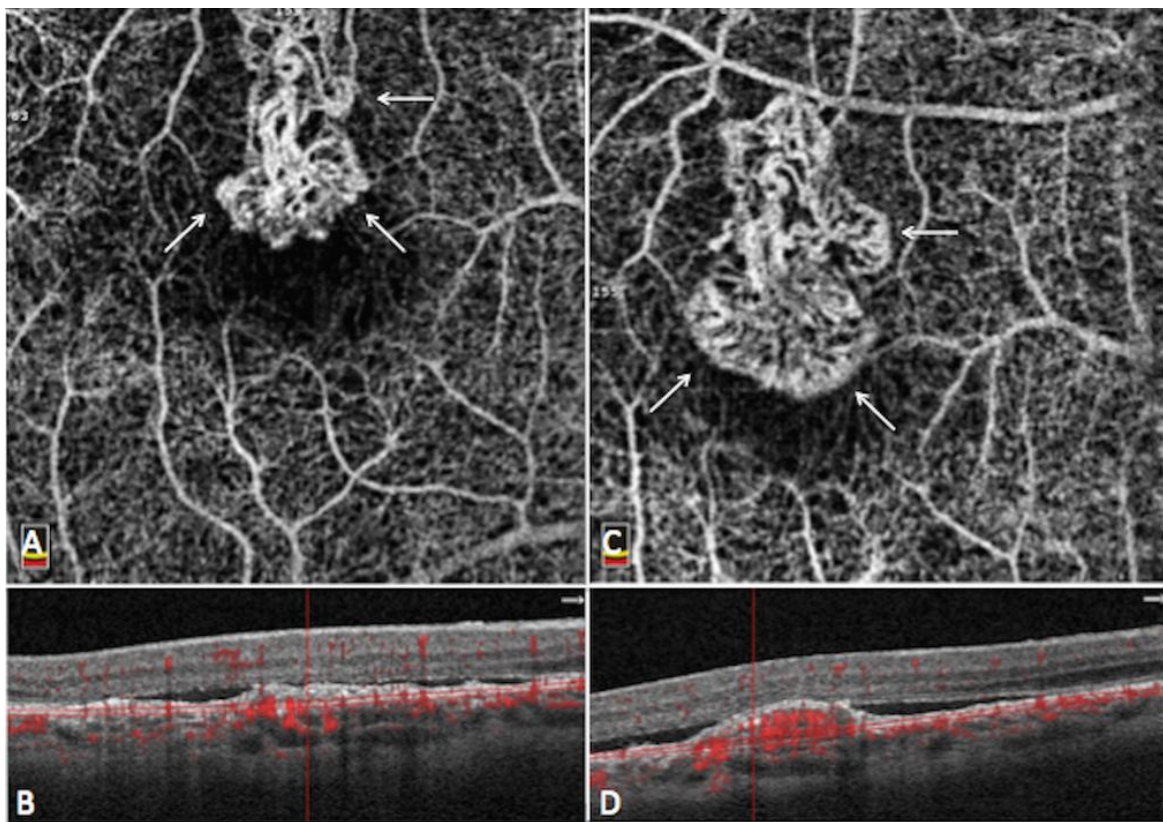


Figure 3. Motif constant actif malgré un traitement anti-VEGF récurrent, associé à une activité exsudative persistante en OCT. OCTA d'une patiente de 68 ans présentant un NVC mixte à la visite initiale et 11 mois plus tard. La patiente a bénéficié de 8 IVT entre les 2 examens.

A et C: Images OCTA (6 to 34 micromètres en dessous de l'EP) à la visite initiale et finale respectivement. La trajectoire unidirectionnelle des vaisseaux nourriciers, la terminaison périphérique dense (flèches blanches) forment un motif de type « seafan » dans les 2 images.

B et D: B-scan corrélé dans la segmentation choriocapillaire aux visites initiale et finale respectivement montrant un DEP associé à un DSR.

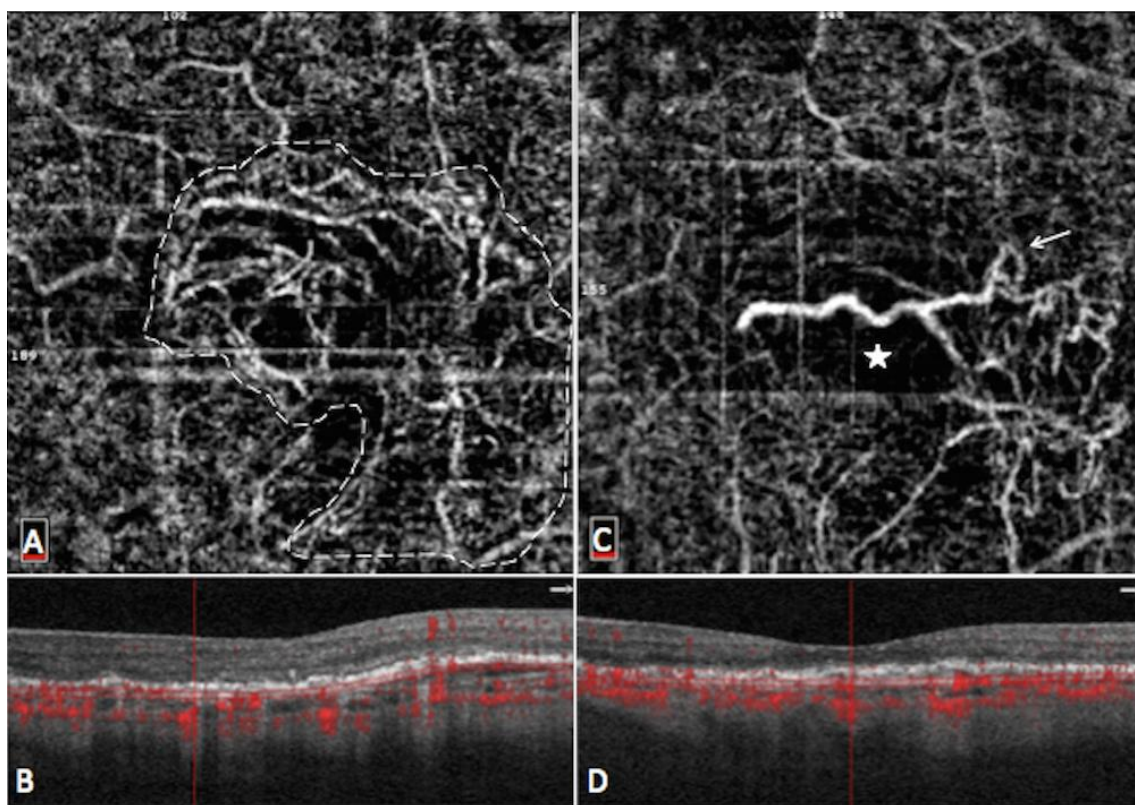


Figure 4. Changement d'un motif immature en motif mature sans exsudation finale. OCTA d'un patiente de 83 ans présentant un NVC de type 1 naïf à la visite initiale et 12 mois plus tard. La patiente a bénéficié de 6 IVT d'aflibercept entre les 2 examens.

A: Image OCTA dans la segmentation choriocapillaire (31-60 micromètres en dessous de l'EP) à la visite initiale montrant un réseau dense et indistinct (pointillés). Aucun vaisseau nourricier ne peut être identifié.

B: B-scan corrélé dans la segmentation choriocapillaire montrant des signes exsudatifs : DSR et kystes intra-rétiens.

C: Image OCTA dans la segmentation choriocapillaire (31-60 micromètres en dessous de l'EP) à la visite finale 12 mois plus tard. Des modifications significatives ont eu lieu : noter le large vaisseau, la pauvreté des petites branches et la terminaison en boucle vasculaire (flèche blanche), formant ainsi un motif arbre mort mature associé à une zone d'absence de flux (étoile blanche).

D: B-scan corrélé dans la segmentation choriocapillaire ne montrant aucune exsudation.

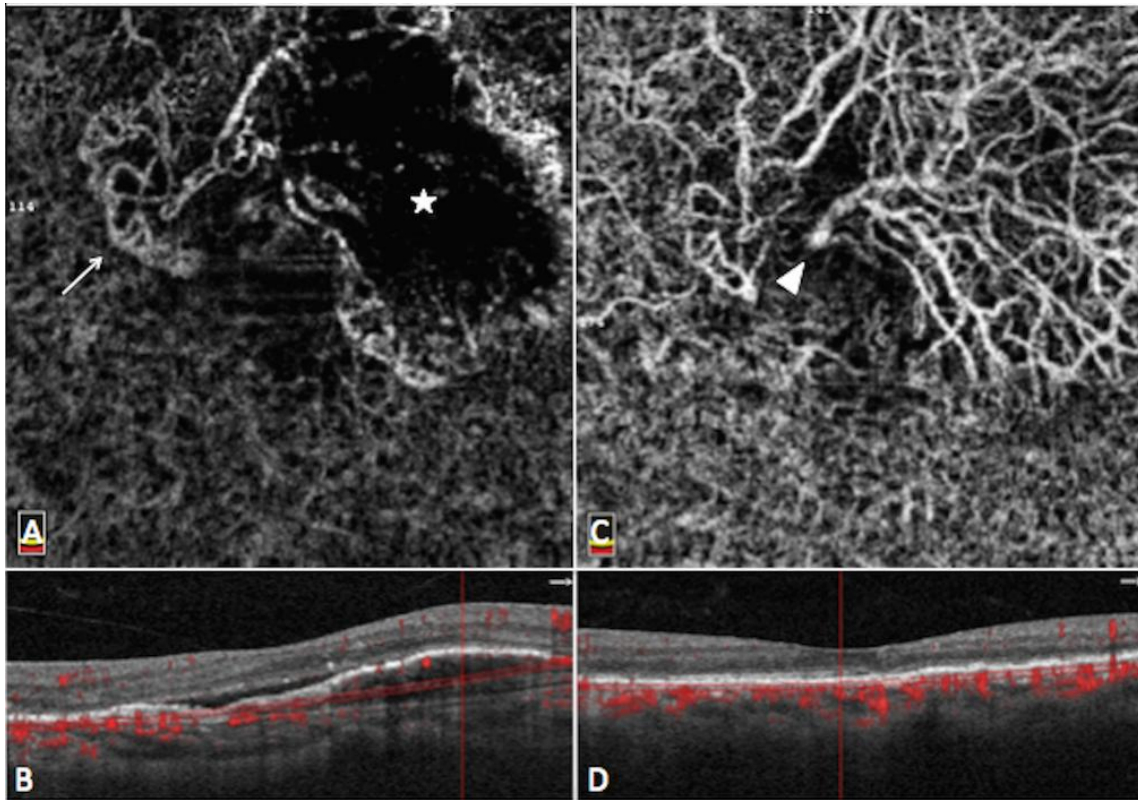


Figure 5. Changement d'un motif immature en motif mature sans exsudation finale. OCTA d'un patiente de 80 ans présentant un NVC de type 1 à la visite initiale et 17 mois plus tard. La patiente a bénéficié de 6 IVT d'aflibercept entre les 2 examens.

L'image OCTA initiale (A) dans la segmentation choriocapillaire (28-56 micromètres en dessous de l'EP) montre une lésion hétérogène avec des signes d'activité représentés par une arcade périphérique anastomotique (flèche blanche) et des fins capillaires associés à une grande zone d'absence de flux intralésionnelle (étoile blanche) correspondant au DEP sur l'OCT corrélé.

Le motif final est un arbre mort typique, composé de canaux filamenteux élargis sans arcade périphérique (C) 11 mois plus tard. Noter le vaisseau nourricier (tête de flèche blanche) et la disparition concomitante de la zone d'absence de flux et du DEP en OCT corrélé (D). Ceci suggère un masquage du flux par l'EP altéré à l'origine de la zone d'absence de flux sur l'image initiale.

Description des groupes « motifs constants » et « motifs évolutifs »

- Groupe « motif constant »

Malgré des changements microvasculaires, 6/17 yeux (35,3%) présentaient un motif final immature similaire au motif initial. Ce sont donc les 6 motifs finaux immatures précédemment décrits : 2 méduses (11,8%), 2 seafans (11,8%) et 2 motifs indistincts (11,8%). 4/11 (36,4%). Aucune substitution d'un motif immature en un autre motif immature au cours du temps n'a été observée. La durée moyenne de suivi de ces 6 cas de motifs constants était de 13,2 +/- 4,1 mois. Ces patients avaient bénéficié d'une moyenne de 7,5 +/- 2,8 injections intra-vitréennes entre les 2 visites de référence.

- Groupe « motif évolutif »

A l'inverse, 11/17 (64,7%) motifs de flux variaient au cours d'un traitement anti-angiogénique. Ce changement de motif dans le temps concernait dans chaque cas un

motif immature initial devenant un motif mature final en arbre taillé. Dans ce groupe, le nombre moyen d'injections intra-vitréennes entre les deux visites était $7,2 \pm 2,5$, durant une période de suivi de $10,9 \pm 2,7$ mois.

Si aucune association ne se dessinait entre un type de motif initial et l'un des groupe « motif stable » ou « motif évolutif », une corrélation significative existait entre les motifs finaux en méduse et indistincts et le groupe « motif évolutif » ($p=0,025$ respectivement). Une association plus marquée liait le motif final en arbre taillé au groupe « motif évolutif » ($p=0,001$, test exact de Fischer).

c) Corrélation à l'activité exsudative associée en OCT

Motifs matures versus motifs immatures

22/23 cas de motifs immatures visibles sur l'ensemble des images OCT-angiographiques initiales et finales présentaient des signes exsudatifs sur les acquisitions SD-OCT correspondantes, versus 4/11 cas de motifs matures en arbre taillé. Ainsi, les motifs immatures étaient significativement associés à une activité exsudative ($p=0,00042$).

Motifs évolutifs versus motifs constants

A la visite finale, le groupe « motif constant » était significativement associé à une activité exsudative en SD-OCT ($p=0,034$).

d) Comparaison de la MAVC initiale et finale

Aucune différence significative entre la MAVC initiale et finale et les groupes « motif constant » et « motif évolutif » ($p=0.24$ et $p=0.22$ respectivement, test de Mann-Whitney).

e) Autres caractéristiques

Visible dans la segmentation choriocapillaire, un halo hyporéfléctif périlésionnel était noté dans 11/17 images initiales (64,7%), et dans 7/17 images finales (41,2%). De plus, 1 image OCT-angiographique initiale et 3 finales présentaient une zone d'absence de flux au sein de la lésion à flux élevé. Enfin, malgré les modifications microvasculaires et remaniements observés après traitement, une persistance des principaux troncs vasculaires lésionnels existait fréquemment. 13/17 images finales (76,5%) révélaient une dilatation de ces principaux canaux néovasculaires.

f) Concordance inter-lecteurs des variables qualitatives

Le degré de concordance inter-lecteur des résultats qualitatifs était évalué par le calcul du coefficient Kappa de Cohen, s'élevant à 0,87 (erreur standard 0,24) pour le motif « méduse », 0,82 (erreur standard 0,24) pour le motif « seafan » et 1 (erreur standard 0,24) pour les motifs « indistincts » et « arbre taillé », suggérant un accord excellent entre les interprétations respectives des deux lectrices.

3) Discussion

a) **Les motifs évolutifs : reflet d'un « remodelage vasculaire »**

Evolution fréquente d'un motif de flux immature en motif mature au cours d'un traitement anti-VEGF

Cette étude a pour objectif de décrire le remodelage du flux néovasculaire observable après une période de traitement par anti-VEGF suffisamment longue pour un meilleur recul. Dans une majorité des cas de cette série (11/17, 64,7%), le motif immature actif initial changeait sur le long terme pour adopter les caractéristiques morphologiques d'un motif mature en arbre taillé. Des changements microvasculaires communs secondaires à la thérapie anti-angiogénique étaient à l'origine de ce

remodelage : la perte de fins capillaires néoformés, la régression de la couronne de petites anastomoses en périphérie de la lésion, la persistance voire la dilatation des larges canaux vasculaires principaux peu anastomosés étaient constamment observés et permettaient de classer ces lésions en motif mature. De récentes études se sont penchées sur ce remodelage de flux néovasculaire en décrivant des modifications morphologiques et quantitatives du NVC en OCTA en réponse à un traitement anti-VEGF. (153,154,156,158) Tout d'abord, une régression quantitative de la lésion a été mise en évidence : une diminution en taille et en densité vasculaire de la lésion était décrite 2 à 9,5 semaines après injection intra-vitréenne, suggérant une atteinte directe de l'architecture de la membrane néovasculaire (153,155,158) Dans une approche qualitative, Spaide a utilisé pour la première fois le terme d'« anormalisation vasculaire» observée en OCTA dans une série de 17 NVC précédemment traités par 47 injections d'anti-VEGF en moyenne, caractérisée par l'existence de vaisseaux de large diamètre, d'anastomoses proéminentes et par la perte de fins capillaires. (159) Le remodelage de ces lésions néovasculaires à flux élevé semble dépendre de deux phénomènes essentiels connus en physiologie et surtout en pathologie microvasculaire, l'angiogenèse et l'artériogenèse, survenant alternativement de manière cyclique. (159) Aucune étude précédant la notre n'a mis en évidence l'existence de ces variations morphologiques majeures secondaires à un traitement récurrent par anti-VEGF par un suivi OCT-angiographique sur le long terme.

Cycle récurrent de modifications microvasculaires VEGF-dépendent

Par la corroboration d'éléments de physiologie vasculaire et d'observations OCT-

angiographiques, l'hypothèse de l'existence d'un cycle, composé de différentes étapes de modifications microvasculaires, et généré de manière récurrente à chaque injection, est née. (159) En outre, comme précédemment décrit ci-dessus, une surveillance OCT-angiographique étroite réalisée entre deux injections intra-vitréennes d'anti-VEGF à un mois d'intervalle a permis à Marques JP et al. et Lumbroso et al. de confirmer l'existence d'un remodelage cyclique : (154,156) un déclin des plus petits vaisseaux apparaissait dès 24 heures après injection (156) pour atteindre une régression maximale du flux entre 6 et 12 jours post-injection, survenait ensuite une re prolifération 20 à 50 jours après traitement. L'origine de ce rebond de flux en OCTA serait une reprise du débit au sein de canaux préexistants précédemment occlus sous l'effet du traitement, ou bien la pousse de capillaires néoformés. Ce cycle semble directement lié à la concentration intra-vitréenne de VEGF. Comme suggéré par Spaide, (159) le traitement anti-VEGF paraît agir sur les capillaires néoformés à partir des troncs vasculaires préexistants, phénomène hautement VEGF-dépendant nommé angiogenèse. Il induit une chute du flux de ces fines branches néoformées. En effet, la régression maximale du flux néovasculaire apparaît après 6 à 12 jours après injection. (154,156), représentée par une diminution des vaisseaux visibles en densité et en nombre, une perte des petites branches et anastomoses et une réduction de l'aire de la lésion à flux élevé, concomitante à la chute brutale du VEGF. Une re prolifération apparaît ensuite par la réapparition des mêmes principaux troncs vasculaires, suggérant la reperméabilisation de vaisseaux persistants. Ainsi, la thérapie antiangiogénique ne semble pas agir sur les larges vaisseaux principaux, probablement à cause d'une couverture péricytaire efficace approvisionnant localement les cellules endothéliales en VEGF. Cette part résistante de la lésion néovasculaire est affectée par l'artériogenèse. (159)

Artériogénèse ou dilatation des principaux troncs néovasculaires

Dans notre étude, toutes les images OCT-angiographiques finales présentaient une dilatation des vaisseaux lésionnels principaux. Phénomène non VEGF-dépendant, l'artériogénèse est sous l'influence du Platelet Derived Growth Factor (PDGF), et correspond à une dilatation vasculaire générée par un remodelage actif de la paroi vasculaire en réponse à une force de cisaillement créée par un flux vasculaire accru après injection d'anti-VEGF. En effet, les petites branches néoformées sensibles aux anti-VEGF s'obstruent sous l'effet du traitement, le flux sanguin augmentant alors dans les vaisseaux persistants. (160,161) Puis, par l'épuisement du traitement et la remontée consécutive du VEGF libre, un nouveau cycle d'angiogénèse débute avec la pousse de fins capillaires à partir des principaux troncs élargis. (162) D'un point de vue chronologique, on peut émettre l'hypothèse que l'angiogénèse s'active après la réouverture de fins canaux préexistants, probablement sous l'influence d'une concentration de VEGF plus élevée.

Ainsi, si la thérapie anti-angionénique est efficace sur l'angiogénèse, elle semble stimuler indirectement l'artériogénèse, autre aspect de la néovascularisation. Ce constat pourrait expliquer l'aspect le plus souvent chronique et récurrent propre à l'histoire de la DMLA exsudative.

Couverture péricytaire et résistance thérapeutique

Protégeant les cellules endothéliales des anti-VEGF, les péricytes sont le marqueur de la maturation vasculaire. Leur recrutement, survie et maturation sont modulés par le PDGF. Les péricytes approvisionnent les cellules endothéliales en VEGF et autres facteurs de croissance, et sont impliqués dans cette résistance aux anti-VEGF. (163,164) Ces larges vaisseaux matures résistants aux anti-VEGF sont associées dans notre étude à l'artériogénèse.

Ainsi, les vaisseaux soumis à l'artériogénèse dans cette étude sont ceux résistant au traitement. L'artériogénèse semble donc être le signe sémiologique OCT-angiographique représentant une couverture péricytaire efficace.

b) L'anormalisation vasculaire anti-VEGF induite, un nouveau paradigme

La normalisation vasculaire anti-VEGF induite décrite pour la première fois en 2001 (165) était caractérisée sur des modèles précliniques par une régression du calibre et de la tortuosité des vaisseaux et une maturation vasculaire par recrutement péricytaire. (135,136) Par la mise en évidence d'anomalies morphologiques en OCTA de NVC longuement traités par injections intra-vitréennes sur une étude descriptive, telles l'augmentation du calibre vasculaire, la pauvreté du réseau en capillaires remplacés par de larges connections anastomotiques, Spaide remet en cause ce paradigme. (159) Par le suivi sur le long terme de NVC immatures actifs traités efficacement selon les protocoles actuels, la présente étude confirme, et ce pour la première fois dans le domaine de la néovascularisation intraoculaire :

- l'action des anti-VEGF sur les capillaires immatures, mécanisme déjà connu en thérapie oncologique
- la maturation de certains vaisseaux lésionnels, au travers de la résistance thérapeutique de ces vaisseaux
- une dilatation des vaisseaux résistants, par un mécanisme d'artériogénèse
- une organisation de branchements et de terminaisons vasculaires anormales, par l'absence de capillaires et l'apparition de boucles vasculaires et larges anastomoses matures.

Ainsi, la maturation vasculaire des NVC traités semble être le seul aspect commun aux caractéristiques décrites de la normalisation vasculaire.

c) Signes OCT-angiographiques d'activité néovasculaire

Relation entre morphologie et activité exsudative

Cette étude décrit deux possibilités d'évolution morphologiques des NVC traités par anti-VEGF : constante et donc immature, ou évolutive vers une forme mature. Dans 6/17 (35,3%) motifs OCT-angiographiques finaux conservaient les caractéristiques morphologiques d'immaturité après la période de suivi. L'ensemble de ces cas constituait le groupe « motif constant ». La présence de fins capillaires néoformés permettait de les classer en motifs immatures. Ce groupe bénéficiait d'une durée moyenne de suivi comparable au groupe « motif évolutif » : de 13.2 +/- 4.1 mois versus 10.9 +/- 2.7 mois respectivement. Or, ces 6 yeux ont bénéficié de 13.7 +/- 5.2 injections entre les deux visites de référence, versus 9,9 +/- 6,6 dans le groupe « motif évolutif ».

Ce besoin plus important en injections d'anti-VEGF traduit une plus grande résistance de certaines lésions néovasculaires ayant un cycle de réactivation plus court. Ces lésions en question sont ici représentées par des motifs constants, conservant au cours du temps et malgré plus d'injections, des signes OCT-angiographiques d'immatunité.

La relation entre morphologie et activité néovasculaire estimée par une exsudation est une question de grand intérêt. Comme décrit plus haut, Coscas GJ et al. ont démontré une association entre signes d'activité néovasculaire en OCTA, tels l'existence de fines branches ou d'une arcade périphérique, et signes exsudatifs en imagerie multimodale, et considéraient ainsi la persistance de motifs immatures comme un aspect de la résistance aux anti-VEGF. De manière concordante à ces constats, les motifs immatures de la présente étude étaient corrélés à une exsudation en SD-OCT ($p=0,00042$). Cependant, 36,4% des motifs matures en OCTA préservaient une activité exsudative sur les images OCT correspondantes, suggérant une hyperperméabilité persistante possible des larges troncs vasculaires matures.

Halo hyporéfléctif périlésionnel

Un halo sombre périlésionnel était visible dans 11/17 cas initialement (64,7%) et dans 7/17 cas lors de la visite finale (41,2%) dans la segmentation choriocapillaire. La signification de ces lésions demeure hypothétique. Précédemment décrites dans de récentes études, (152,166,167) elles pourraient être le reflet d'une sévère hypoperfusion de la choriocapillaire, mécanisme impliqué dans la pathogenèse des NVC. (168) En outre, une atrophie choriocapillaire histologiquement prouvée à proximité des néovaisseaux de la DMLA exsudative a été décrite. (168) Néanmoins, Coscas et al.

considèrent cette caractéristique comme un signe OCT-angiographique d'activité néovasculaire, car 81,5% des yeux de cette série présentant un halo sombre étaient associés à un motif « actif » nécessitant un traitement anti-VEGF. (152) Nos résultats nous confortent dans cette hypothèse puisque le halo hyporéfléctif était associé plus fréquemment aux motifs immatures ($p=0,038$), et pourrait ainsi être considéré comme un signe d'activité néovasculaire.

Signification des zones d'absence de flux

Cette étude a également mis en évidence d'autres modifications morphologiques, telles des zones d'absence de flux. Leur signification est imparfaitement comprise. L'absence de réseau néovasculaire visible en OCTA a été récemment corrélée à une inactivité exsudative clinique et tomographique. (149,169) Cependant, l'absence de signal ne correspond pas nécessairement à une absence de flux sanguin. En effet, un flux trop bas pourrait rester en dessous du seuil de détection de l'appareil. (145) Dans un cas, la zone d'absence de flux était localisée au sein d'un NVC de type 1 actif et correspondait à un décollement de l'épithélium pigmentaire en SD-OCT corrélé (figure 5A). Dans ce cas, l'épithélium pigmentaire altéré de la lésion pourrait être à l'origine de cette absence de flux par masquage du signal, comme précédemment suggéré par Liang et al. (169)

d) Limites de l'étude

Les limites de cette étude sont avant tout liées aux limitations de la technologie de

l'OCT-angiographie elle-même, et à l'absence d'analyse quantitative. Cependant, le risque d'une évaluation subjective des caractéristiques qualitatives était limité par l'analyse de deux lectrices indépendantes. Le nombre restreint de patients inclus et l'hétérogénéité de la cohorte dans laquelle la durée de suivi était variable sont également à souligner.

Concernant les limitations de l'OCTA, une coopération excellente des patients est nécessaire à l'obtention d'images exploitables. Aussi, le volume chorio-rétinien analysé est limité à une petite zone du fond d'œil de 3/3 mm, les grandes lésions pouvant ainsi dépasser les dimensions de la fenêtre d'acquisition. De plus, des artefacts de mouvement et de projection peuvent altérer l'interprétation d'une image, comme par exemple la localisation réelle d'une lésion. En effet, généré par l'hyperréflexivité de l'épithélium pigmentaire, l'artefact de projection correspond à un effet miroir des structures sus-jacentes, tel le plexus capillaire superficiel visible alors dans la segmentation de la rétine externe. (145) Cet artefact est également responsable de la visualisation des réseaux à flux élevé de NVC de type 2 dans la segmentation choriocapillaire. (147) Ainsi, toutes les lésions ont été analysées dans une segmentation choriocapillaire constante au cours du temps, dans un but de reproductibilité, d'homogénéité, et également de recherche du halo hypointense. L'équipe est consciente que l'absence de visualisation du flux de fins capillaires en OCTA (caractéristique essentielle à un motif immature actif) ne correspond pas nécessairement à l'absence réelle de ces vaisseaux. En effet, un flux bas ou nul au sein de parois vasculaires persistantes est possible et probable. Cependant, la faiblesse d'un éventuel flux était considérée négligeable.

Cette étude met en lumière le remodelage du flux néovasculaire par la thérapie anti-

VEGF. En effet, les motifs immatures de NVC varient le plus souvent en motifs de type mature. La disparition des capillaires néoformés immatures représente l'action efficace du traitement. D'autre part, la persistance et l'élargissement des larges vaisseaux sont le reflet probable de la résistance d'une part de la membrane néovasculaire, comme suggéré précédemment. (159)

Conclusion

Par la mise en évidence d'un remodelage vasculaire OCT-angiographique caractérisé par des anomalies morphologiques de NVC traités par anti-VEGF, telles l'augmentation du calibre vasculaire et la pauvreté du réseau en capillaires, la normalisation vasculaire est remise en cause. L'OCTA révèle également une corrélation entre morphologie néovasculaire et activité exsudative. En dévoilant pour la première fois la morphologie précise des néovaisseaux choroïdiens, l'OCT-angiographie révèle les forces et les insuffisances des traitements actuels, et permet une avancée dans la compréhension du mécanisme d'action des anti-VEGF dans le traitement d'une des principales causes de cécité mondiale.

A l'avenir, la thérapie combinée anti-VEGF et anti-PDGF pourrait surmonter les

limites rencontrées par les thérapies aujourd'hui disponibles. En effet, si maturation vasculaire et artériogénèse sont associées et sous l'influence commune du PDGF, une thérapie inhibant cette maturation et conservant donc une sensibilité aux anti-VEGF est prometteuse. Avec l'émergence de nouvelles molécules, il est probable que les techniques d'imagerie *in vivo*, permettant une visualisation détaillée de la vascularisation rétinienne seront un outil précieux dans la compréhension de la physiopathologie de la DMLA exsudative et dans la surveillance des yeux traités.

RÉFÉRENCES

1. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1984;102(11):1640- 2.
2. Wong TY, Wong T, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, 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(1):116- 26.
3. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PTVM, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2006;124(4):529- 35.
4. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99(6):933- 43.
5. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1997;104(1):7- 21.
6. Klein R, Klein BEK, Tomany SC, Meuer SM, Huang G-H. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*. 2002;109(10):1767- 79.
7. Buch H, Vinding T, Nielsen NV. Prevalence and causes of visual impairment according to World Health Organization and United States criteria in an aged, urban Scandinavian population: the Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology*. 2001;108(12):2347- 57.
8. Xu L, Wang Y, Li Y, Wang Y, Cui T, Li J, et al. Causes of blindness and visual impairment in urban and rural areas in Beijing: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2006;113(7):1134.e1-11.
9. Iwase A, Araie M, Tomidokoro A, Yamamoto T, Shimizu H, Kitazawa Y, et al. Prevalence and causes of low vision and blindness in a Japanese adult population: the Tajimi Study.

Ophthalmology. 2006;113(8):1354- 62.

10. Mathenge W, Kuper H, Limburg H, Polack S, Onyango O, Nyaga G, et al. Rapid assessment of avoidable blindness in Nakuru district, Kenya. *Ophthalmology*. 2007;114(3):599- 605.

11. Gass JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1972;70:409- 36.

12. Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2005;123(3):321- 7.

13. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai J-Y, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308(5720):385- 9.

14. Souied EH, Leveziel N, Richard F, Dragon-Durey M-A, Coscas G, Soubrane G, et al. Y402H complement factor H polymorphism associated with exudative age-related macular degeneration in the French population. *Mol Vis*. 2005;11:1135- 40.

15. Schaumberg DA, Hankinson SE, Guo Q, Rimm E, Hunter DJ. A prospective study of 2 major age-related macular degeneration susceptibility alleles and interactions with modifiable risk factors. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2007;125(1):55- 62.

16. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, Keilhauer CN, Lichtner P, Meitinger T, et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet*. 2005;14(21):3227- 36.

17. Leveziel N, Zerbib J, Richard F, Querques G, Morineau G, Fremeaux-Bacchi V, et al. Genotype-phenotype correlations for exudative age-related macular degeneration associated with homozygous HTRA1 and CFH genotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(7):3090- 4.

18. Klein ML, Francis PJ, Rosner B, Reynolds R, Hamon SC, Schultz DW, et al. CFH and LOC387715/ARMS2 genotypes and treatment with antioxidants and zinc for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2008;115(6):1019- 25.

19. Brantley MA, Fang AM, King JM, Tewari A, Kymes SM, Shiels A. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2168- 73.

20. Lee AY, Raya AK, Kymes SM, Shiels A, Brantley MA. Pharmacogenetics of complement factor H (Y402H) and treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(5):610- 3.

21. Abedi F, Wickremasinghe S, Richardson AJ, Islam AFM, Guymer RH, Baird PN. Genetic influences on the outcome of anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(8):1641- 8.

22. Dedania VS, Grob S, Zhang K, Bakri SJ. Pharmacogenomics of response to anti-VEGF therapy in exudative age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa*. 2015;35(3):381- 91.

23. Hu Z, Xie P, Ding Y, Yuan D, Liu Q. Association between variants A69S in ARMS2 gene and response to treatment of exudative AMD: a meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(5):593- 8.

24. Seddon JM, Francis PJ, George S, Schultz DW, Rosner B, Klein ML. Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S with progression of age-related macular degeneration. *JAMA*. 2007;297(16):1793- 800.

25. Delcourt C, Lacroux A, Carrière I, POLA Study Group. The three-year incidence of age-related macular degeneration: the « Pathologies Oculaires Liées à l'Age » (POLA)

- prospective study. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(5):924- 6.
26. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee L-Y, Chew EY, Lindblad AS, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 2005;123(11):1570- 4.
27. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology.* 2000;107(12):2224- 32.
28. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol. mars* 2004;137(3):486- 95.
29. Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, Wong TY, Cotch MF, Liu K, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology.* 2006;113(3):373- 80.
30. Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I, Kelly SP. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye Lond Engl.* 2005;19(9):935- 44.
31. Francis PJ, George S, Schultz DW, Rosner B, Hamon S, Ott J, et al. The LOC387715 gene, smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration. *Hum Hered.* 2007;63(3- 4):212- 8.
32. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Davis MD, Ferris FL, Gensler GR, et al. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 20. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 2007;125(5):671- 9.
33. Bird AC. The Bowman lecture. Towards an understanding of age-related macular disease. *Eye Lond Engl.* 2003;17(4):457- 66.
34. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(3):257- 93.
35. Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rifai N. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA.* 2004;291(6):704- 10.
36. Kimura K, Isashiki Y, Sonoda S, Kakiuchi-Matsumoto T, Ohba N. Genetic association of manganese superoxide dismutase with exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(6):769- 73.
37. Age-Related Eye Disease Study Research Group. 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: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 2001;119(10):1417- 36.
38. Penfold PL, Madigan MC, Gillies MC, Provis JM. Immunological and aetiological aspects of macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20(3):385- 414.
39. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(3):411- 31.
40. Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20(6):705- 32.
41. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature.* 2000;407(6801):242- 8.
42. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, Allen GJ, Wisdom GB, Cree IA, et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 2002;120(12):1644- 50.

43. Ogata N, Nishikawa M, Nishimura T, Mitsuma Y, Matsumura M. Unbalanced vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(3):348- 53.
44. Ishibashi T, Hata Y, Yoshikawa H, Nakagawa K, Sueishi K, Inomata H. Expression of vascular endothelial growth factor in experimental choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1997;235(3):159- 67.
45. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PT. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(2):154- 62.
46. Kvant A, Algvere PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37(9):1929- 34.
47. Campochiaro PA. Retinal and choroidal neovascularization. *J Cell Physiol.* 2000;184(3):301- 10.
48. Giovannini A, Amato GP, Mariotti C, Scassellati-Sforzolini B. OCT imaging of choroidal neovascularisation and its role in the determination of patients' eligibility for surgery. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(4):438- 42.
49. Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina Phila Pa.* 2010;30(9):1333- 49.
50. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1991;109(9):1242- 57.
51. Stanga PE, Lim JI, Hamilton P. Indocyanine green angiography in chorioretinal diseases: indications and interpretation: an evidence-based update. *Ophthalmology.* 2003;110(1):15-21-23.
52. Sulzbacher F, Kiss C, Munk M, Deak G, Sacu S, Schmidt-Erfurth U. Diagnostic evaluation of type 2 (classic) choroidal neovascularization: optical coherence tomography, indocyanine green angiography, and fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(5):799- 806.e1.
53. Freund KB, Ho I-V, Barbazetto IA, Koizumi H, Laud K, Ferrara D, et al. Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina Phila Pa.* 2008;28(2):201- 11.
54. Yannuzzi LA, Freund KB, Takahashi BS. Review of retinal angiomatous proliferation or type 3 neovascularization. *Retina Phila Pa.* 2008;28(3):375- 84.
55. Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa.* 2001;21(5):416- 34.
56. Gass JDM, Agarwal A, Lavina AM, Tawansy KA. Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen: an early sign of occult choroidal neovascularization and chorioretinal anastomosis. *Retina Phila Pa.* 2003;23(6):741- 51.
57. Polito A, Isola M, Lanzetta P, Gregori D, Bandello F. The natural history of occult choroidal neovascularisation associated with age-related macular degeneration. A systematic review. *Ann Acad Med Singapore.* 2006;35(3):145- 50.
58. Soubrane G, Coscas G, François C, Koenig F. Occult subretinal new vessels in age-related macular degeneration. Natural History and early laser treatment. *Ophthalmology.* 1990;97(5):649- 57.
59. Gass JD, Sever RJ, Sparks D, Goren J. A combined technique of fluorescein funduscopy

- and angiography of the eye. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1967;78(4):455- 61.
60. Soubrane G, Coscas G, Larcheveque F. Macular degeneration related to age and cystoid macular edema. Apropos of 95 cases (100 eyes). *J Fr Ophthalmol*. 1988;11(11):711- 20.
61. Gross NE, Aizman A, Brucker A, Klancnik JM, Yannuzzi LA. Nature and risk of neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatous proliferation. *Retina Phila Pa*. 2005;25(6):713- 8.
62. Kuhn D, Meunier I, Soubrane G, Coscas G. Imaging of chorioretinal anastomoses in vascularized retinal pigment epithelium detachments. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1995;113(11):1392- 8.
63. Querques G, Atmani K, Berboucha E, Martinelli D, Coscas G, Soubrane G, et al. Angiographic analysis of retinal-choroidal anastomosis by confocal scanning laser ophthalmoscopy technology and corresponding (eye-tracked) spectral-domain optical coherence tomography. *Retina Phila Pa*. 2010;30(2):222- 34.
64. Hwang JC, Del Priore LV, Freund KB, Chang S, Iranmanesh R. Development of subretinal fibrosis after anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye*. 2011;42(1):6- 11.
65. Bloch SB, Lund-Andersen H, Sander B, Larsen M. Subfoveal fibrosis in eyes with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(1):116- 124.e1.
66. Channa R, Sophie R, Bagheri S, Shah SM, Wang J, Adeyemo O, et al. Regression of choroidal neovascularization results in macular atrophy in anti-vascular endothelial growth factor-treated eyes. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(1):9-19-2.
67. Toth LA, Stevenson M, Chakravarthy U. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor therapy for neovascular age-related macular degeneration: Outcomes in eyes with poor initial vision. *Retina Phila Pa*. 2015;35(10):1957- 63.
68. Cohen SY, Oubraham H, Uzzan J, Dubois L, Tadayoni R. Causes of unsuccessful ranibizumab treatment in exudative age-related macular degeneration in clinical settings. *Retina Phila Pa*. 2012;32(8):1480- 5.
69. Rosenfeld PJ, Shapiro H, Tuomi L, Webster M, Elledge J, Blodi B, et al. Characteristics of patients losing vision after 2 years of monthly dosing in the phase III ranibizumab clinical trials. *Ophthalmology*. 2011;118(3):523- 30.
70. Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, Margolis R, Spaide RF, Freund KB. Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2009;127(12):1596- 602.
71. Kramer M, Mimouni K, Priel E, Yassur Y, Weinberger D. Comparison of fluorescein angiography and indocyanine green angiography for imaging of choroidal neovascularization in hemorrhagic age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(4):495- 500.
72. Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, Léger CL, Descomps B, Papoz L. Age-related macular degeneration and antioxidant status in the POLA study. POLA Study Group. *Pathologies Oculaires Liées à l'Age*. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1999;117(10):1384- 90.
73. Delcourt C, Carrière I, Delage M, Barberger-Gateau P, Schalch W, POLA Study Group. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(6):2329- 35.
74. Tan JSL, Wang JJ, Flood V, Rochtchina E, Smith W, Mitchell P. Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study.

Ophthalmology. 2008;115(2):334- 41.

75. Tan JSL, Wang JJ, Flood V, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2009;127(5):656- 65.

76. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Control Clin Trials*. 1999;20(6):573- 600.

77. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(19):2005- 15.

78. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, Albert CM, Manson JE. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(4):335- 41.

79. Bone RA, Landrum JT, Mayne ST, Gomez CM, Tibor SE, Twaroska EE. Macular pigment in donor eyes with and without AMD: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(1):235- 40.

80. Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. oct 2000;45(2):115- 34.

81. Hammond BR, Wooten BR, Snodderly DM. Preservation of visual sensitivity of older subjects: association with macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(2):397- 406.

82. Age-Related Eye Disease Study Research Group, SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Ferris FL, Gensler G, et al. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2007;125(9):1225- 32.

83. Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optom St Louis Mo*. 2004;75(4):216- 30.

84. SanGiovanni JP, Chew EY, Agrón E, Clemons TE, Ferris FL, Gensler G, et al. The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report no. 23. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2008;126(9):1274- 9.

85. Sangiovanni JP, Agrón E, Meleth AD, Reed GF, Sperduto RD, Clemons TE, et al. {omega}-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(6):1601- 7.

86. Souied EH, Delcourt C, Querques G, Bassols A, Merle B, Zourdani A, et al. Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the Nutritional AMD Treatment 2 study. *Ophthalmology*. 2013;120(8):1619- 31.

87. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1982;100(6):912- 8.

88. Treatment of senile disciform macular degeneration: a single-blind randomised trial by argon laser photocoagulation. The Moorfields Macular Study Group. *Br J Ophthalmol*. 1982;66(12):745- 53.

89. Coscas G, Soubrane G. [Argon laser photocoagulation of subretinal neovascularization in senile macular degeneration. Results of a randomized study of 60 cases]. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol*. 1982;94:149- 54.
90. Bressler NM, Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2001;119(2):198- 207.
91. Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(5):541- 60.
92. Kaiser PK, Visudyne In Occult CNV (VIO) study group. Verteporfin PDT for subfoveal occult CNV in AMD: two-year results of a randomized trial. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(8):1853- 60.
93. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham ET, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2006;113(6):992- 1001.e6.
94. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419- 31.
95. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432- 44.
96. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying G, Grunwald JE, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897- 908.
97. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying G, Jaffe GJ, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388- 98.
98. Solomon SD, Lindsley KB, Krzystolik MG, Vedula SS, Hawkins BS. Intravitreal Bevacizumab Versus Ranibizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Findings from a Cochrane Systematic Review. *Ophthalmology*. 2016;123(1):70- 77.e1.
99. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537- 48.
100. Johnston SS, Wilson K, Huang A, Smith D, Varker H, Turpcu A. Retrospective analysis of first-line anti-vascular endothelial growth factor treatment patterns in wet age-related macular degeneration. *Adv Ther*. 2013;30(12):1111- 27.
101. Talks JS, Lotery AJ, Ghanchi F, Sivaprasad S, Johnston RL, Patel N, et al. First-Year Visual Acuity Outcomes of Providing Aflibercept According to the VIEW Study Protocol for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. f2016;123(2):337- 43.
102. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, Sadiq MA, Baldwin AJ, Hanout M, et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*.

2016;2:CD011346.

103. Cohen SY, Maloberti B, Fajnkuchen F, Nghiem-Buffer S, Delahaye-Mazza C, Grenet T, et al. Bimonthly ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd.* 2014;231(2):80- 5.

104. Lushchik T, Amarakoon S, Martinez-Ciriano JP, van den Born LI, Baarsma GS, Missotten T. 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 (Copenh).* 2013;91(6):e456-461.

105. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, 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(1):43- 58.e1.

106. Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology.* 2011;118(4):663- 71.

107. Dadgostar H, Ventura AACM, Chung JY, Sharma S, Kaiser PK. Evaluation of injection frequency and visual acuity outcomes for ranibizumab monotherapy in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2009;116(9):1740- 7.

108. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, Fajnkuchen F, Nghiem-Buffer S, Delahaye-Mazza C, et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol.* sept 2009;148(3):409- 13.

109. Spaide R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(4):679- 80.

110. Spaide RF. The as-needed treatment strategy for choroidal neovascularization: a feedback-based treatment system. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(1):1- 3.

111. Shienbaum G, Gupta OP, Fecarotta C, Patel AH, Kaiser RS, Regillo CD. Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen: clinical and economic impact. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(3):468- 473.e1.

112. Oubraham H, Cohen SY, Samimi S, Marotte D, Bouzaher I, Bonicel P, et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa.* janv 2011;31(1):26- 30.

113. Hatz K, Prunte C. Treat and Extend versus Pro Re Nata regimens of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: a comparative 12 Month study. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2016;

114. 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 Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 2013;251(3):697- 704.

115. Mantel I, Niderprim S-A, Gianniou C, Deli A, Ambresin A. Reducing the clinical burden of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration using an individually planned regimen. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(9):1192- 6.

116. Lu J-F, Bruno R, Eppler S, Novotny W, Lum B, Gaudreault J. Clinical pharmacokinetics of bevacizumab in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;62(5):779- 86.

117. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, Suboc P, Shiu V. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(2):726- 33.

118. Thulliez M, Angoulvant D, Le Lez ML, Jonville-Bera A-P, Pisella P-J, Gueyffier F, et al. Cardiovascular events and bleeding risk associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibodies: systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(11):1317- 26.
119. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9):CD011230.
120. Avery RL, Gordon GM. Systemic Safety of Prolonged Monthly Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(1):21- 9.
121. Ueta T, Noda Y, Toyama T, Yamaguchi T, Amano S. Systemic vascular safety of ranibizumab for age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2193-2203-7.
122. Murray CD. The Physiological Principle of Minimum Work: I. The Vascular System and the Cost of Blood Volume. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1926;12(3):207- 14.
123. Murray CD. The Physiological Principle of Minimum Work: II. Oxygen Exchange in Capillaries. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1926;12(5):299- 304.
124. Murray CD. The physiological principle of minimum work applied to the angle of branching of arteries. *J Gen Physiol.* 1926;9(6):835- 41.
125. Sherman TF, Popel AS, Koller A, Johnson PC. The cost of departure from optimal radii in microvascular networks. *J Theor Biol.* 1989;136(3):245- 65.
126. Less JR, Skalak TC, Sevick EM, Jain RK. Microvascular architecture in a mammary carcinoma: branching patterns and vessel dimensions. *Cancer Res.* 1 janv 1991;51(1):265- 73.
127. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med.* 1971;285(21):1182- 6.
128. Trau HA, Brännström M, Curry TE, Duffy DM. Prostaglandin E2 and vascular endothelial growth factor A mediate angiogenesis of human ovarian follicular endothelial cells. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2016;31(2):436- 44.
129. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature.* 2005;438(7070):932- 6.
130. Drake CJ, Little CD. Exogenous vascular endothelial growth factor induces malformed and hyperfused vessels during embryonic neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(17):7657- 61.
131. Ozawa CR, Banfi A, Glazer NL, Thurston G, Springer ML, Kraft PE, et al. Microenvironmental VEGF concentration, not total dose, determines a threshold between normal and aberrant angiogenesis. *J Clin Invest.* 2004;113(4):516- 27.
132. Hirschi KK, Rohovsky SA, Beck LH, Smith SR, D'Amore PA. Endothelial cells modulate the proliferation of mural cell precursors via platelet-derived growth factor-BB and heterotypic cell contact. *Circ Res.* 1999;84(3):298- 305.
133. Hellström M, Gerhardt H, Kalén M, Li X, Eriksson U, Wolburg H, et al. Lack of pericytes leads to endothelial hyperplasia and abnormal vascular morphogenesis. *J Cell Biol.* 2001;153(3):543- 53.
134. Ferrara N. Pathways mediating VEGF-independent tumor angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010;21(1):21- 6.
135. Yuan F, Chen Y, Dellian M, Safabakhsh N, Ferrara N, Jain RK. Time-dependent vascular regression and permeability changes in established human tumor xenografts induced by an anti-vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(25):14765- 70.
136. Tong RT, Boucher Y, Kozin SV, Winkler F, Hicklin DJ, Jain RK. Vascular

normalization by vascular endothelial growth factor receptor 2 blockade induces a pressure gradient across the vasculature and improves drug penetration in tumors. *Cancer Res.* 2004;64(11):3731- 6.

137. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science.* 2005;307(5706):58- 62.

138. Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(6):417- 27.

139. Kim DY, Fingler J, Zawadzki RJ, Park SS, Morse LS, Schwartz DM, et al. Optical imaging of the chorioretinal vasculature in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(35):14354- 9.

140. Choi W, Mohler KJ, Potsaid B, Lu CD, Liu JJ, Jayaraman V, et al. Choriocapillaris and choroidal microvasculature imaging with ultrahigh speed OCT angiography. *PloS One.* 2013;8(12):e81499.

141. Schwartz DM, Fingler J, Kim DY, Zawadzki RJ, Morse LS, Park SS, et al. Phase-variance optical coherence tomography: a technique for noninvasive angiography. *Ophthalmology.* 2014;121(1):180- 7.

142. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(1):45- 50.

143. Savastano MC, Lumbroso B, Rispoli M. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina Phila Pa.* 2015;35(11):2196- 203.

144. López-Sáez MP, Ordoqui E, Tornero P, Baeza A, Sainza T, Zubeldia JM, et al. Fluorescein-induced allergic reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 1998;81(5):428- 30.

145. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Image artifacts in optical coherence tomography angiography. *Retina Phila Pa.* 2015;35(11):2163- 80.

146. Kuehlewein L, Bansal M, Lenis TL, Iafe NA, Sadda SR, Bonini Filho MA, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Type 1 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(4):739- 748.e2.

147. El Ameen A, Cohen SY, Semoun O, Miere A, Srour M, Quaranta-El Maftouhi M, et al. Type 2 neovascularization secondary to age-related macular degeneration imaged by optical coherence tomography angiography. *Retina Phila Pa.* 2015;35(11):2212- 8.

148. Miere A, Querques G, Semoun O, El Ameen A 'a, Capuano V, Souied EH. Optical coherence tomography angiography in early type 3 neovascularization. *Retina Phila Pa.* 2015;35(11):2236- 41.

149. Miere A, Semoun O, Cohen SY, El Ameen A 'a, Srour M, Jung C, et al. Optical coherence tomography angiography features of subretinal fibrosis in age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa.* 2015;35(11):2275- 84.

150. Palejwala NV, Jia Y, Gao SS, Liu L, Flaxel CJ, Hwang TS, et al. Detection of nonexudative choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with optical coherence tomography angiography.. *Retina Phila Pa.* 2015;35(11):2204- 11.

151. Roisman L, Zhang Q, Wang RK, Gregori G, Zhang A, Chen C-L, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Asymptomatic Neovascularization in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2016;123(6):1309- 19.

152. Coscas GJ, Lupidi M, Coscas F, Cagini C, Souied EH. Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-

related macular degeneration : A new diagnostic challenge. *Retina Phila Pa.* 2015;35(11):2219- 28.

153. Muakkassa NW, Chin AT, de Carlo T, Klein KA, Bauman CR, Witkin AJ, et al. Characterizing the effect of anti-Vascular Endothelial Growth Factor therapy on treatment-naive choroidal neovascularization using optical coherence tomography angiography. *Retina Phila Pa.* 2015;35(11):2252- 9.

154. Marques JP, Costa JF, Marques M, Cachulo ML, Figueira J, Silva R. Sequential Morphological Changes in the CNV Net after Intravitreal Anti-VEGF Evaluated with OCT Angiography. *Ophthalmic Res.* 2016;55(3):145- 51.

155. Huang D, Jia Y, Rispoli M, Tan O, Lumbroso B. Optical coherence tomography angiography of time course of choroidal neovascularization in response to anti-angiogenic treatment. *Retina Phila Pa.* 2015;35(11):2260- 4.

156. Lumbroso B, Rispoli M, Savastano MC, Jia Y, Tan O, Huang D. Optical Coherence Tomography Angiography Study of Choroidal Neovascularization Early Response after Treatment. *Dev Ophthalmol.* 2016;56:77- 85.

157. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol.* 1995;39(5):367- 74.

158. Kuehlewein L, Sadda SR, Sarraf D. OCT angiography and sequential quantitative analysis of type 2 neovascularization after ranibizumab therapy. *Eye Lond Engl.* 2015;29(7):932- 5.

159. Spaide RF. Optical Coherence Tomography Angiography Signs of Vascular Abnormalization With Antiangiogenic Therapy for Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(1):6- 16.

160. Schierling W, Troidl K, Troidl C, Schmitz-Rixen T, Schaper W, Eitenmüller IK. The role of angiogenic growth factors in arteriogenesis. *J Vasc Res.* 2009;46(4):365- 74.

161. Wu S, Wu X, Zhu W, Cai W-J, Schaper J, Schaper W. Immunohistochemical study of the growth factors, aFGF, bFGF, PDGF-AB, VEGF-A and its receptor (Flk-1) during arteriogenesis. *Mol Cell Biochem.* 2010;343(1- 2):223- 9.

162. Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell.* 2011;146(6):873- 87.

163. Reinmuth N, Liu W, Jung YD, Ahmad SA, Shaheen RM, Fan F, et al. Induction of VEGF in perivascular cells defines a potential paracrine mechanism for endothelial cell survival. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2001;15(7):1239- 41.

164. Furuhashi M, Sjöblom T, Abramsson A, Ellingsen J, Micke P, Li H, et al. Platelet-derived growth factor production by B16 melanoma cells leads to increased pericyte abundance in tumors and an associated increase in tumor growth rate. *Cancer Res.* 2004;64(8):2725- 33.

165. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med.* 2001;7(9):987- 9.

166. Moulton E, Choi W, Waheed NK, Adhi M, Lee B, Lu CD, et al. Ultrahigh-speed swept-source OCT angiography in exudative AMD. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2014;45(6):496- 505.

167. Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, Tan O, Klein ML, Flaxel CJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2014;121(7):1435- 44.

168. McLeod DS, Grebe R, Bhutto I, Merges C, Baba T, Luty GA. Relationship between RPE and choriocapillaris in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(10):4982- 91.

169. Liang MC, de Carlo TE, Bauman CR, Reichel E, Waheed NK, Duker JS, et al. Correlation of spectral domain optical coherence tomography angiography and clinical activity in neovascular age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa.* 2016.

LISTE DE TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1. Etudes cliniques contrôlées comparant le bevacizumab au ranibizumab dans le traitement de la DMLA néovasculaire

Tableau 2. Etudes cliniques contrôlées et non contrôlées évaluant l'efficacité de l'aflibercept dans le traitement de la DMLA exsudative

Tableau 3. Etudes cliniques pivotales, contrôlées et non contrôlées évaluant l'efficacité du ranibizumab selon différentes stratégies thérapeutiques de la DMLA exsudative

Tableau 4. Caractéristiques OCT-angiographiques des quatre motifs de réseau néovasculaire à flux élevé

Tableau 5. Caractéristiques cliniques

Figure 1. OCTA d'une patiente de 86 ans présentant un NVC de type 2 actif à la visite initiale et 6 mois plus tard.

Figure 2. Changement de morphologie d'un motif immature à un motif mature sans exsudation finale. OCTA d'une patiente de 86 ans présentant un NVC de type 2 naïf à la visite initiale et 9 mois plus tard.

Figure 3. Motif constant actif malgré un traitement anti-VEGF récurrent, associé à une activité exsudative persistante en OCT. OCTA d'une patiente de 68 ans présentant un NVC mixte à la visite initiale et 11 mois plus tard.

Figure 4. Changement d'un motif immature en motif mature sans exsudation finale. OCTA d'un patiente de 83 ans présentant un NVC de type 1 naïf à la visite initiale et 12 mois plus tard.

Figure 5. Changement d'un motif immature en motif mature sans exsudation finale. OCTA d'un patiente de 80 ans présentant un NVC de type 1 à la visite initiale et 17 mois plus tard.

UFR SCIENCES MEDICALES HYACINTHE BASTARAUD

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

**UNIVERSITE DES ANTILLES
FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

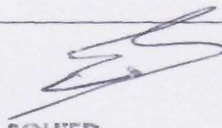
Thèse pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Médecine Spécialisée)

Présentée par : Mme Pauline Butori

Et
Intitulée « Le remodelage vasculaire des néovaisseaux choroïdiens dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative, induit par un traitement anti-angiogénique analysé en OCT-angiographie : reflet des insuffisances des traitements actuels. »

Jury proposé

Président : M le Professeur Eric Souied
Juges : M le Professeur Salomon Yves Cohen
M le Professeur Thierry David
Mme le Professeur Isabelle Cochereau
Mme le Docteur Laurence Beral
Mme le Docteur Alexandra Miere

<p>Vu Créteil, le 7/12/2016 Le Président de Thèse  Professeur Eric SOUIED Service Universitaire d'Ophthalmologie CENTRE HOSPITALIER INTE. COMMUNAL 40 avenue de Verdun - 93010 CRETEIL Tél. 01 45 12 32 65 Professeur Eric Souied</p>	<p>Pour accord Pointe-À-Pitre, le Le Doyen de la Faculté de Médecine Professeur Raymond CESAIRE</p>
<p>AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THESE</p> <p>Pointe-À-Pitre, le</p> <p>Le président de l'Université des Antilles</p>	

(1) Cet imprimé doit être obligatoirement dactylographié

NOM ET PRENOM : Butori Pauline

SUJET DE LA THÈSE : Le remodelage vasculaire des néovaisseaux choroïdiens de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, induit par un traitement anti-angiogénique, analysé en OCT-angiographie : reflet des insuffisances des traitements actuels.

THÈSE : Médecine

QUALIFICATION : Médecine spécialisée

ANNÉE : 2017

NUMERO D'IDENTIFICATION : 2017ANTI0106

MOTS CLEFS : Dégénérescence maculaire liée à l'âge, Néovascularisation choroïdienne, OCT-angiographie, Remodelage vasculaire, Traitement anti-angiogénique.

RÉSUMÉ :

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de malvoyance dans les pays développés. Sa forme sévère la plus fréquente, la DMLA exsudative, en est la première cause. En 2006, elle a fait l'objet d'une révolution dans sa prise en charge, avec l'avènement des injections intra-vitréennes d'anti-*Vascular Endothelial Growth Factor* (anti-VEGF), bouleversant son pronostic visuel. Cependant, la variabilité des réponses thérapeutiques et la réactivation cyclique des néovaisseaux choroïdiens (NVC) sont le reflet de l'imperfection des traitements actuels. Incomplètement compris, le mécanisme d'action des anti-VEGF est à l'origine de nombreuses publications et hypothèses pharmacodynamiques ces dernières décennies, principalement dans le cadre des thérapies anti-cancéreuses. Si l'hypothèse initiale était celle d'un blocage vasculaire, la potentialisation des radiothérapies et chimiothérapies par les anti-VEGF a fait naître le paradigme de normalisation vasculaire anti-VEGF-induite. Récemment commercialisée, l'OCT-angiographie (OCTA) est un examen d'imagerie innovant bouleversant le monde de l'ophtalmologie en offrant pour la première fois une image morphologique précise des NVC de manière non invasive et reproductible. Ainsi, l'OCTA semble être un nouvel outil idéal dans l'analyse de l'effet des anti-VEGF sur la néovascularisation choroïdienne, et par extrapolation sur la néovascularisation tumorale. Par la mise en évidence d'un remodelage vasculaire en OCTA caractérisé par des anomalies morphologiques de NVC traités par anti-VEGF, telles l'augmentation du calibre vasculaire, la pauvreté du réseau en capillaires remplacés par de larges connections anastomotiques, la normalisation vasculaire est remise en cause. L'OCTA révèle également une corrélation entre morphologie néovasculaire et activité exsudative. En dévoilant pour la première fois la morphologie précise des NVC, l'OCT-angiographie révèle les forces et les insuffisances des traitements actuels, et permet une avancée dans la compréhension du mécanisme d'action des anti-VEGF dans le traitement d'une des principales causes de cécité mondiale.

JURY : Président Professeur Eric Souied

Juges Professeur Salomon Yves Cohen

Professeur Thierry David

Professeur Isabelle Cochereau

Docteur Laurence Beral

Docteur Alexandra Miere