

**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE  
DE MEDECINE D'AMIENS**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE  
SPECIALITE OPHTALMOLOGIE**

Année 2020/2021

Numéro 2021-13

**Facteurs prédictifs en OCT angiographie du profil évolutif  
des néovaisseaux choroïdiens actifs et naïfs de traitement  
dans la DMLA exsudative.**

Présentée et soutenue publiquement

à Amiens

le jeudi 18 mars 2021

par **Marie HAMY**

**PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE**

**JUGES :**

**Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE**

**Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD**

**Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT**

**Madame le Docteur Camille ROUSSEL**

**DIRECTRICE DE THESE : Madame le Docteur Camille ROUSSEL**

## **REMERCIEMENTS**

*A mon Président du Jury :*

**Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE**

*Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens  
Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie  
Adjoint au chef de l'Oncopôle*

*Professeur, Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous en remercie.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.*

*A mes juges :*

**Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE**

*Professeur d'Ophtalmologie à l'UFR de Médecine de Lille*

**Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD**

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier*

*(Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques)*

**Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT**

*Professeur des Universités - Praticien Hospitalier*

*Médecine interne*

*Professeurs, Je suis très honorée que vous ayez accepté de juger ce travail.*

*Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de tous mes remerciements.*

*A ma Directrice de thèse :*

**Madame le Docteur Camille ROUSSEL**

*Chef de clinique d'ophtalmologie au CHU d'Amiens*

*Chère Camille, Un immense merci de m'avoir encadrée et guidée sur ce projet,*

*Tes connaissances et ta pertinence m'ont été d'une aide précieuse,*

## **REMERCIEMENTS**

Papa, Maman, Sophie, merci pour cet amour inconditionnel et ce perpétuel soutien sans lequel je n'y serai pas arrivée, merci de m'avoir autant entourée et encouragée tout au long de ces onze années.

François-Xavier, mon amour, merci pour tout ce bonheur et cette tendresse dont tu m'entoures chaque jour et pour toujours je l'espère.

A mes grands-parents, papy et mamie, grand-papa et grand-maman, et à Xavier,

A ma belle-famille, Alex et Chris, Charlotte et Romain, Benoit et Mirna,

A Pauline, à notre merveilleuse amitié qui dure depuis tant d'années.

A mes amis de médecine, à Philippine, Maelle, Camille, Manon, Pauline, Florine, Marine, Antoine, Guillaume, mais aussi à Diane, à Camille.

Aux médecins qui m'ont formée, Dr Chergui, Dr Kaaloul, Dr Satour, Dr Agla, Dr Jany, Dr Blin, Dr Promelle, Dr El Amali, à Agnès..

Aux infirmières qui m'ont soutenue lors de mes débuts, Brigitte, Christine, Chrystel, Laetitia, Mélanie, Sophie, Astrid, Coco, Elo..

A toutes secrétaires, orthoptistes, infirmières, aide soignantes, des consultations, services et blocs opératoire du CHU d'Amiens et de St Quentin.

A mes chefs, Camille, Sophie, Marine, Claire, Romain..

A mes co-internes, Thibault, Maxence, Godefroy, Orlane, Erwan, Steven, William, Maxime, Jordan, Arnaud, Mathis, Paul, Julien, Thibault.

# **Table des matières**

PARTIE 1: INTRODUCTION.....	7
PARTIE 1.1: LA DMLA.....	7
I. DÉFINITION .....	7
1. Epidémiologie .....	8
2. Facteurs de risque .....	8
3. Critères diagnostiques .....	9
4. Physiopathologie.....	11
II. FORMES CLINIQUES .....	12
1. Néovaisseau occulte.....	13
2. Néovaisseau visible.....	13
3. Anastomose chorioretinienne.....	14
4. Décollement de l'épithélium pigmentaire.....	15
III. ASPECTS THERAPEUTIQUES .....	16
1. Molécules du traitement.....	16
2. Protocoles de traitement.....	17
3. Critères de retraitement .....	19
4. Réponse au traitement.....	19
5. Tolérance du traitement .....	19
PARTIE 1.2: L'OCT-A.....	20
I. ASPECTS TECHNIQUES.....	20
1. La segmentation en OCT-SD .....	21
2. La segmentation en OCT-A .....	22
3. Le signal de décorrélation .....	23
4. La segmentation en profondeur et la délimitation en largeur .....	24
5. L'acquisition en coupe et la projection en face.....	25
6. Les lignes de segmentation et de colocalisation .....	25
7. Les limites .....	26
8. Les artefacts .....	27
9. Les perspectives d'avenir.....	30
II. FORMES CLINIQUES et ASPECTS THERAPEUTIQUES .....	32
1. Néovaisseau occulte.....	32
2. Néovaisseau visible.....	32
3. Anastomose chorioretinienne.....	33
4. Fibrose sous rétinienne.....	33
5. Critères d'activité.....	33
6. Signes de remodelage .....	35

PARTIE 3 : L'ETUDE .....	41
I. MATERIEL ET METHODES .....	41
1. Caractéristiques de l'étude.....	41
2. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	41
3. Critères de jugement principal et secondaire .....	42
4. Conduite de l'étude.....	42
5. Analyse sémiologique .....	45
6. Analyse statistique .....	45
II. RESULTATS .....	46
1. Caractéristiques des patients .....	46
2. Motifs .....	49
3. Critères d'activité.....	50
4. Signes de maturité.....	51
5. Tendances et différences statistiquement significatives .....	52
6. Taux et coefficient de concordance .....	53
7. Description de cas .....	54
III. DISCUSSION.....	57
1. Motifs.....	58
2. Critères d'activité.....	59
3. Signes de maturité.....	60
4. Etapes du traitement.....	61
5. Acuité visuelle, épaisseur maculaire, nombre d'injections, durée de suivi .....	62
6. Taux de concordance .....	63
7. Taux de faux positifs et négatifs .....	63
8. Limites de l'étude .....	64
IV. CONCLUSION .....	66
BIBLIOGRAPHIE.....	67
RESUME.....	77
ASBTRACT .....	78
ANNEXE.....	79
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	80

## **GLOSSAIRE**

MAV : meilleure acuité visuelle

ACR : anastomose chorioretinienne

BAV : baisse d'acuité visuelle

DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge

DEP : décollement de l'épithélium pigmentaire

DSR : décollement séreux rétinien

EMC : épaisseur maculaire centrale

EP : épithélium pigmentaire

IVT : injection intravitréenne

NVC : néovaisseau choroïdien

NVO : néovaisseau occulte

NVV : néovaisseau visible

OCT : tomographie par cohérence optique

OCT-EDI : enhanced depth imaging OCT

OCT-SD : spectral domain OCT

OCT-A : angiographie par tomographie par cohérence optique

PDGF : platelet derived growth factor

PRN: pro re nata

SSADA : split spectrum angiography décorrélation amplitude

TAE : treat and extend

VEGF : vascular endothelial growth factor

# **PARTIE 1: INTRODUCTION**

## **PARTIE 1.1: LA DMLA**

### **I. DÉFINITION**

La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) correspond à un vieillissement anormalement rapide et important de la partie centrale de la rétine appelée macula. Les signes anatomiques débutent après 50 ans par des drusen au fond d'œil. Tandis que les symptômes cliniques se manifestent plus tardivement après 60 ans par un syndrome maculaire avec baisse d'acuité visuelle, un scotome central, ou des métamorphopsies.

Deux types de DMLAs existent, atrophique dite sèche, et exsudative dite humide, les formes mixtes étant incluses dans les formes exsudatives [1]. La DMLA exsudative, représentant 65% des cas, est la forme la plus fréquente mais aussi la plus cécitante, l'apparition d'un néovaisseau choroïdien (NVC) constituant la principale cause de baisse de vision [2,3].

Trois types de NVCs existent, occultes, visibles, anastomoses, les formes mixtes étant classées selon leur part visible. Le néovaisseau occulte, représentant 85% des cas, constitue la forme la plus fréquente, souvent moins cécitante qu'un néovaisseau visible.

La DMLA est une pathologie chronique, fréquente et invalidante, cumulant des examens invasifs et risqués, auxquels se surajoute un traitement répétitif et prolongé, expliquant le vécu pesant ressenti par le patient. La DMLA est accessible à un traitement, mais celui-ci est stressant et contraignant, impliquant un coût considérable et des risques non négligeables. Il est appréciable d'alléger la prise en charge de ces patients âgés aux multiples comorbidités.

La réduction du taux de cécité lié à la DMLA passe par une démarche préventive de dépistage des personnes à risque, la détection précoce et le traitement proactif et sélectif des récidives infracliniques avant les séquelles définitives. De nombreux cas de cécité ont pu être évités depuis l'arrivée des injections intravitréennes (IVT) dont la précocité conditionne l'efficacité.

En théorie, l'imagerie multimodale traditionnelle, associant angiographie à la fluorescéine et u vert d'indocyanine, reste la référence. En pratique, l'angiographie par tomographie par cohérence optique (OCT-A) combinée à la tomographie par cohérence optique type spectral domain (OCT-SD) tend à se substituer à l'angiographie classique.

## **1. Epidémiologie**

La DMLA est un véritable problème de santé publique par son impact sur la qualité de vie et l'autonomie, les coûts directs médicaux des consultations, examens, traitements, mais aussi les coûts indirects sociaux liés à la dépendance, maisons de retraite, aides, transports.

Selon l'OMS, la DMLA représente presque 9 % des causes de cécité et constitue ainsi la première cause de malvoyance dans les pays développés après l'âge de 50 ans, et la troisième cause de déficience visuelle dans le monde derrière la cataracte et le glaucome [4].

D'après l'INSERM, il faut prévoir une hausse de 50% du nombre de cas dans 20 ans, alors que la DMLA atteint déjà 10% des plus de 65ans, 30% des plus de 75ans, et 50% des plus de 80ans, soit un tiers des plus de 75 ans, et la moitié des plus de 80ans [5].

Dans l'étude EUREYE, elle atteint 2,5 millions d'Européens et 600 000 Français soit 3 % des sujets de plus de 50 ans [1].

Ces chiffres sont comparables, qu'il s'agisse d'études de prévalence ou d'incidence, européennes comme l'étude European Eye Study (EUREYE) [1], ou américaines avec la Beaver Dam Eye Study (BDES) [6–8], la Age-Related Eye Disease Study (AREDS) [9–11], la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [12,13], ou encore australiennes comme la Blue Mountains Eye Study Cohort (BMSC).

## **2. Facteurs de risque**

La DMLA est une maladie multifactorielle et polygénique aux nombreux facteurs de risque :

- génétiques tels que les antécédents familiaux, et ethniques tels que l'origine caucasienne.
- cliniques non modifiables liés à l'âge, aux drusen et anomalies pigmentaires au fond d'œil
- environnementaux modifiables liés au tabac, au soleil, aux carences, et à l'obésité.

Ces facteurs de risque modifiables constituent un atout majeur en termes de prévention. Cependant le principal facteur de risque reste non modifiable, l'incidence, la prévalence et la progression de la DMLA augmentent exponentiellement avec l'âge [1]. L'espérance de vie supérieure chez les femmes explique la fréquence accrue de la DMLA, après ajustement par tranche d'âge, les différences ne sont pas significatives dans la plupart des études [14]. La chirurgie de la cataracte, par l'ablation du cristallin au rôle de protection contre les UVs, a été étudiée mais reste controversée [15,16].



### **3. Critères diagnostiques**

Des recommandations sur le diagnostic et le traitement de la DMLA ont été émises par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2012 [17] et par l'American Academy of Ophthalmology (AAO) en 2015 puis 2019 [18]. Ces recommandations se basent sur la classification émise par l'Age Related Eye Disease Study (AREDS).

Le rapport n°1 de l'AREDS de 1999 a édité une classification simplifiée afin de différencier Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age et Maculopathie Liée à l'Age (figure 1) [9].

- Stade 1: aucune anomalie, ou quelques petits drusen.
- Stade 2: anomalies pigmentaires, multiples petits drusen, quelques drusen intermédiaires.
- Stade 3: DMLA modérée: multiples drusen intermédiaires, un grand drusen, ou atrophie.
- Stade 4: DMLA avancée: atrophie géographique fovéale ou néovaisseau choroïdien.

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

Figure 1: Recommandations pour la pratique clinique de l'AREDS.

Le rapport n°18 de l'AREDS de 2005 a édité un score de sévérité afin de calculer le risque de Dégénérescence Maculaire Liée à l'âge à 5 et 10 ans en cas de Maculopathie Liée à l'âge (figure 2) [19].

Ce score coté sur 4 est basé sur la présence de 2 signes aux 2 yeux : anomalies pigmentaires ou un grand drusen, œil droit ou gauche.

- Score de 1 point: présence d'1 signe dans 1 œil.
- Score de 2 points: présence des 2 signes ou atteinte des 2 yeux.
- Score de 3 points: présence de 2 signes dans un œil et d'1 signe dans l'autre œil.
- Score de 4 points: présence des 2 signes aux 2 yeux.

<b>Tableau 6. Score évaluant le risque de progression d'une forme précoce de DMLA vers une forme tardive à cinq ans</b>
Un score de 1 est attribué par œil pour la présence de larges drusen ou d'anomalies pigmentaires.
Le score est de 2 si les deux éléments sont présents (présence de larges drusen ou d'anomalies pigmentaires).
Un score de 2 est attribué à un œil présentant une DMLA avancée (atrophie géographique touchant la fovéa et/ou présence d'une DMLA exsudative).
Le score de chacun des deux yeux est additionné et correspond à un niveau de risque.
Le score obtenu est ensuite corrélé à un pourcentage de risque à cinq ans de développer une DMLA avancée : <ul style="list-style-type: none"> <li>• un score de 0 correspond à un risque de 0,5 % ;</li> <li>• un score de 1 correspond à un risque de 3 % ;</li> <li>• un score de 2 correspond à un risque de 12 % ;</li> <li>• un score de 3 correspond à un risque de 25 % ;</li> <li>• un score de 4 correspond à un risque de 50 %.</li> </ul>

Figure 2: Recommandations pour la pratique clinique de l'AREDS.

## 4. Physiopathologie

Anatomiquement, on divise la rétine en 2 parties, la rétine externe et interne dite neurosensorielle, et 3 zones, le pôle postérieur, la moyenne et l'extrême périphérie. La rétine centrale, cible de la DMLA, comprend la fovéa d'un diamètre de 1,5 mm située au centre de la macula d'un diamètre de 5 mm située entre les arcades vasculaires. La rétine externe, atteinte dans la DMLA, correspond au complexe épithélium pigmentaire – membrane de Bruch – choriocapillaire, et comprend trois lignes hyperréfléctives: membrane limitante externe - zone ellipsoïde et d'interdigitation - épithélium pigmentaire (figure 3) [20].

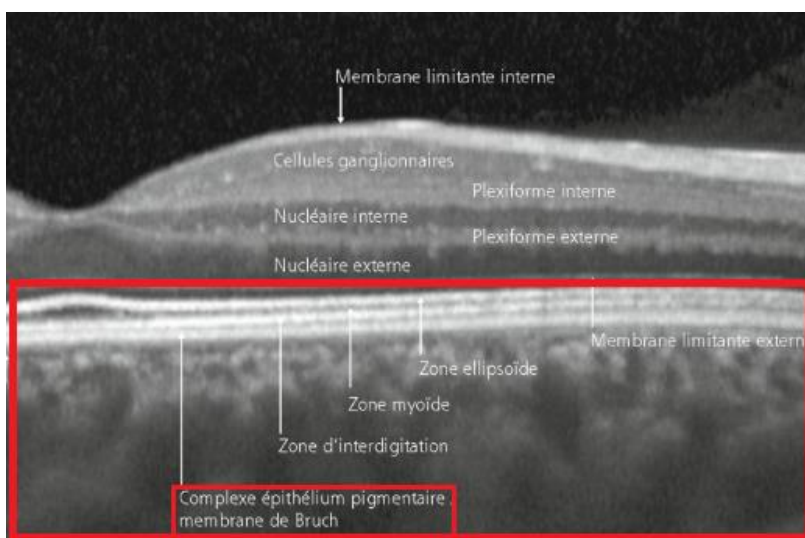


Figure 3: Le complexe épithélium pigmentaire – membrane de Bruch – choriocapillaire  
D'après la Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie de 2019. Chapitre 4. Page 126.

Le stress oxydatif est la principale cause de dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire aux rôles de filtre des ultraviolets, barrière hémato-rétinienne, pompe hydro-électrolytique, phagocytose des photorécepteurs, apport d'oxygène et de nutriments aux photorécepteurs.

Les drusen, situés entre l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch, sont liés à l'accumulation de lipofuscine issue de la phagocytose des photorécepteurs. Ils seraient liés à un phénomène actif d'inflammation impliquant des cytokines plutôt qu'un phénomène passif d'accumulation de lipofuscine. Cette inflammation favorise la dégradation de l'épithélium pigmentaire, la surexpression de VEGF, et ainsi la néovascularisation et donc l'exsudation.

La DMLA exsudative est liée à l'apparition d'un néovaisseau choroïdien issu de la choriocapillaire, ayant traversé la membrane de Bruch, situé devant ou derrière l'épithélium pigmentaire. La perméabilité augmentée des néovaisseaux est responsable de l'exsudation.

## **II. FORMES CLINIQUES**

Deux types de DMLAs existent et trois types de NVCs caractérisent la DMLA exsudative [20–24].

- le type I, occulte ou sous épithélial, situé en arrière de l'épithélium pigmentaire (EP).
- le type II, visible ou pré-épithélial, situé en avant de l'épithélium pigmentaire.
- le type III, ou anastomose chorio-rétinienne.

En cas de néovaisseau mixte, on utilise le terme 'predominantly classic' si la part visible correspond à plus de 50% de la lésion, et le terme 'minimally classic' dans le cas inverse.

La classification de Gass [25], basée sur la fuite du néovaisseau en angiographie, distingue 3 types (visible, occulte, mixte). Le type I, occulte, a une diffusion faible progressive tardive mal délimitée, et le type II, visible, a une diffusion intense rapide précoce bien délimitée.

La classification de Freund [26], basée sur le siège du néovaisseau en tomographie, se superpose à ces 3 types (pré-épithélial, rétro-épithélial, mixte).

Le type I, rétro-épithélial, s'associe souvent à un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP), à du matériel hyperréfléctif rétro-épithélial et du fluide hyporéfléctif sous rétinien.

Le type II, pré-épithélial, génère plutôt un décollement séreux rétinien (DSR), du matériel hyperréfléctif pré-épithélial et du fluide hyporéfléctif intra rétinien.

Le diagnostic initial repose ainsi sur l'imagerie multimodale comprenant :

- un fond d'œil à la recherche de drusen ou d'anomalies pigmentaires en faveur d'une DMLA, d'exsudats ou d'hémorragies en faveur d'un NVC.
- une angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine pour poser le diagnostic de NVC.
- une tomographie par cohérence optique pour évaluer le caractère actif du NVC par la présence de signes exsudatifs, tels qu'un épaissement rétinien, un décollement séro-rétinien, un œdème intra-rétinien, du fluide intra ou sous-rétinien, du matériel pré ou rétro-épithélial [27–29].

## **1. Néovaisseau occulte**

Les plus fréquents, ils se développent lentement et silencieusement, et sont diagnostiqués tardivement. Le fond d'œil retrouve souvent des exsudats du fait de leur chronicité. L'angiographie à la fluorescéine montre de multiples petits points mal limités sans laci bien individualisé avec une diffusion minimale, lente, tardive, mal limitée. L'angiographie au vert d'indocyanine démasque une large plaque bien limitée. L'aspect en tête d'épingle au temps tardif de l'angiographie à la fluorescéine, et de large plaque en angiographie au vert d'indocyanine sont caractéristiques (figure 4). L'OCT montre du matériel hyperréfléctif rétro-épithélial et du fluide hyporéfléctif sous rétiniens, un décollement séro-rétinien associé à un décollement de l'épithélium pigmentaire [20–23].



Figure 4: Angiographie à la fluorescéine (à gauche), au vert d'indocyanine (au centre), et d'OCT (à droite) d'un NVC occulte. Clichés du service d'ophtalmologie du CHU d'Amiens.

## **2. Néovaisseau visible**

Plus rares mais plus graves, ils évoluent rapidement et bruyamment, la baisse d'acuité étant souvent brutale. Le fond d'œil retrouve souvent des hémorragies liées à leur superficialité. L'angiographie à la fluorescéine identifie dès les temps précoces un lacis hyperfluorescent entouré d'un halo hypofluorescent avec une diffusion intense, rapide, précoce, bien délimitée. L'angiographie au vert d'indocyanine est normale et élimine une part occulte associée [27]. L'aspect en roue de bicyclette dès le temps précoce de l'angiographie à la fluorescéine est typique (figure 5). L'OCT montre du matériel hyperréfléctif pré-épithélial et du fluide hyporéfléctif intra rétinien, un œdème intra-rétinien sans décollement de l'épithélium pigmentaire [20–23].

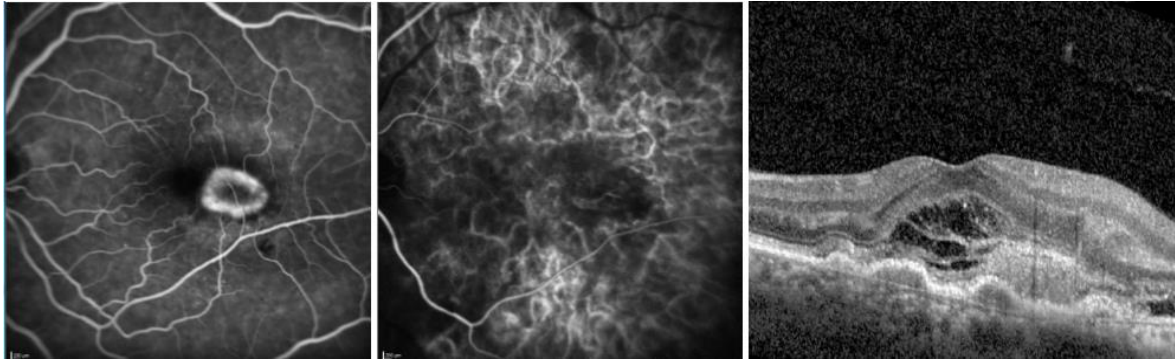


Figure 5: Angiographie à la fluorescéine (à gauche), au vert d'indocyanine (au centre), et d'OCT (à droite) d'un NVC visible. Clichés du service d'ophtalmologie du CHU d'Amiens.

### **3. Anastomose chorioretinienne**

Une anastomose chorioretinienne est une communication anormale entre vascularisations rétinienne et choroïdienne. L'origine initialement rétinienne ou choroïdienne est controversée. Le fond d'œil retrouve une hémorragie unique profonde punctiforme isolée et située à l'extrémité d'un vaisseau dilaté et coudé plongeant de la rétine vers la choroïde. L'angiographie à la fluorescéine révèle un petit point hyperfluorescent situé à l'extrémité d'un vaisseau dilaté avec une diffusion d'intensité variable parfois masquée par l'hémorragie [30]. L'angiographie au vert d'indocyanine identifie au temps tardif ce petit point hypercyanescent. L'OCT est caractéristique avec une classification en 3 stades évolutifs : le stade 1 d'érosion au sommet du DEP, le stade 2 d'effraction de l'EP avec signe du clapet ou flap sign, et le stade 3 avec signe du double entonnoir ou kissing sign (figure 6) [31].

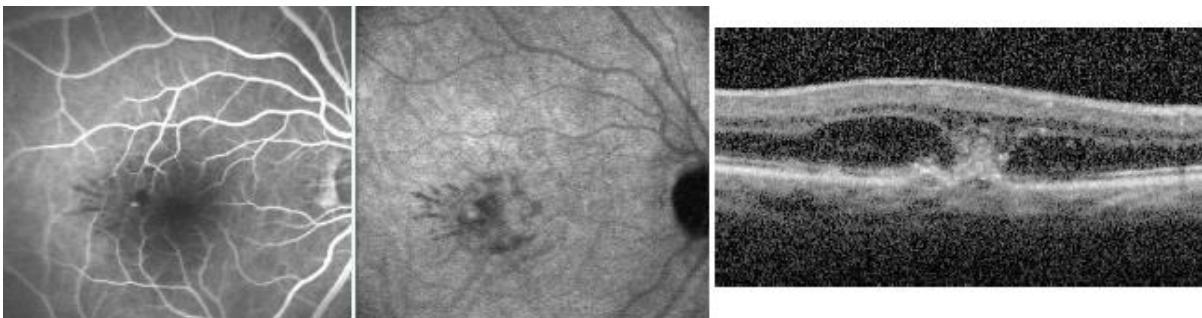


Figure 6: Angiographie à la fluorescéine (à gauche), au vert d'indocyanine (au centre), et d'OCT (à droite) d'une anastomose. Clichés du service d'ophtalmologie du CHU d'Amiens.

#### **4. Décollement de l'épithélium pigmentaire**

Quatre types de DEP existent : drusenoïde, séreux, fibrovasculaire, hémorragique [32]. Un NVC occulte associé au DEP sera suspecté en cas d'hémorragies ou d'exsudats.

L'angiographie à la fluorescéine révèle au temps précoce l'hyperfluorescence homogène, régulière, bien limitée du DEP, et recherche au temps tardif une hyperfluorescence hétérogène, irrégulière, mal limitée liée à un NVC occulte associé.

L'angiographie au vert d'indocyanine est l'examen clé pour identifier un DEP néovascularisé. Elle retrouve une hypocyancescence en cas de DEP isolé, toute hypercyancescence au bord ou au sein du DEP est liée à un NVC occulte associé.

En OCT, le DEP séreux est hyporéfléctif, homogène, régulier, le DEP fibrovasculaire est hyperréfléctif, hétérogène, irrégulier. Tout signe exsudatif fera suspecter un NVC occulte.

### **III. ASPECTS THERAPEUTIQUES**

L'apparition de la tomographie par cohérence optique type spectral domain en 2006, mais aussi l'apparition des traitements antiangiogéniques en 2006, ont révolutionné la stratégie diagnostique et thérapeutique de la DMLA exsudative. Les premiers traitements par photocoagulation laser donnaient des résultats décevants. Les injections intravitréennes d'anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) ont bouleversé le pronostic visuel.

#### **1. Molécules du traitement**

Parmi les traitements anti-VEGF, deux bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des néovaisseaux dans la DMLA exsudative: le Ranibizumab (Lucentis®) depuis 2007, et l'Aflibercept (Eylea®) depuis 2012 [33–40]. Le Bevacizumab (Avastin®), commercialisé en 2005, n'ayant pas l'AMM, et le Pegaptanib (Macugen®) n'étant plus utilisé.

Le Bevacizumab est un anticorps humanisé. Le Ranibizumab est une fraction modifiée d'anticorps humanisé ciblant l'isoforme A du VEGF. L'Aflibercept est une protéine de fusion formée de fragments des récepteurs du VEGF ciblant les isoformes A et B du VEGF et PlGF. Il ne s'agit pas d'un anticorps anti-VEGF mais d'un récepteur du VEGF appelé VEGF-trap.

C'est en 2006, que les études MARINA [41] et ANCHOR [42] deux grands essais cliniques contrôlés randomisés, ont démontré l'efficacité du Ranibizumab.

Les études CATT en 2011 [39,40] puis IVAN en 2012, ont démontré que la réponse fonctionnelle en terme d'acuité visuelle était équivalente entre Bevacizumab et Ranibizumab, et la réponse anatomique en terme d'épaisseur maculaire était meilleure sous Ranibizumab. Le coût était très inférieur pour le Bevacizumab, et le taux d'effets indésirables identique [43].

Les études VIEW 1 et 2 datant de 2012 [44,45] ont démontré la non infériorité de l'Aflibercept par rapport au Ranibizumab, sur des critères fonctionnels et anatomiques, sur l'efficacité et la tolérance. La fréquence du traitement était similaire, sans aucune différence sur le nombre d'injections et l'intervalle entre ces injections [46].



## **2. Protocoles de traitement**

L'administration se fait par une injection intravitréenne (IVT). La phase d'induction est toujours basée sur trois injections séparées par une période d'un mois et ainsi réparties sur trois mois avec une consultation un mois plus tard. Le même produit est injecté à trois reprises, un éventuel switch est possible par la suite mais évité en phase d'attaque [47–49]. A l'inverse, la phase d'entretien varie, différentes stratégies de retraitement existent:

-Le protocole mensuel strict, repose sur un rythme fixe d'injections mensuelles. L'injection est systématique même dans les cas asymptomatiques non exsudatifs, sans modification de l'intervalle selon les résultats fonctionnels ou anatomiques et les délais des récurrences. Plutôt utilisé dans les études, il est peu utilisé en pratique en raison du nombre élevé d'injections.

-Le protocole Pro Re Nata (PRN) dit réactif, repose sur un rythme fixe de consultations mensuelles. L'indication de l'injection repose sur des critères fonctionnels (baisse d'acuité) et anatomiques (récurrence d'hémorragie, récurrence ou persistance de signes exsudatifs en OCT).

Il a été très utilisé en raison d'un gain d'acuité comparable pour un nombre d'injections inférieur par rapport au régime mensuel strict, selon les études PrONTO en 2009 [50] et HARBOR en 2013. Cependant, celui-ci est stressant et contraignant, avec une perte de chance liée au délai entre l'indication et la réalisation de l'injection qui n'est pas faite le jour même.

-Le protocole Treat And Extend (TAE) dit proactif, repose sur un rythme personnalisé avec consultation et injection simultanée [51–56]. Le patient est examiné et traité le même jour dans tous les cas. L'objectif est de traiter de façon préventive avant la récurrence afin d'éviter les séquelles, d'espacer les contrôles, d'augmenter l'intervalle et diminuer le nombre de consultations et d'injections. Après la phase d'induction, lors du contrôle à 6 semaines, l'intervalle de l'injection suivante sera respectivement rallongé ou raccourci de 2 semaines en absence ou présence de signes exsudatifs (figure 7).

En l'absence de signes exsudatifs, le délai de la consultation et donc de l'injection suivante sera allongé de 2 semaines, soit à 8 semaines. A l'inverse, en présence de signes exsudatifs, le délai sera raccourci de 2 semaines, soit à 4 semaines. Le délai pourra ainsi être prolongé de 2 semaines à chaque fois jusque 12 à 16 semaines soit 4 mois.

Proposé par Spaide en 2007 [57,58] il est le plus utilisé actuellement en raison d'un gain d'acuité visuelle comparable [59] voire meilleur [60,61] avec un intervalle supérieur et nombre inférieur d'injections pour le TAE par rapport au PRN.

-Le protocole Observe and Plan (OAP) repose sur un rythme personnalisé d'injections en série. La phase d'induction de trois injections pendant trois mois, est suivie d'une phase d'observation afin de définir l'intervalle de récidence, puis d'une nouvelle série de trois injections fonction de cet intervalle. Le premier intervalle de récidence étant prédictif des intervalles suivants [62], l'intervalle de traitement correspond au premier intervalle de récidence raccourci de 2 semaines. Après la phase d'induction, d'observation, puis de consolidation, lors de la consultation de contrôle à 6 semaines, l'intervalle des 3 injections suivantes, sera respectivement rallongé ou raccourci de 2 semaines en absence ou présence de signes exsudatifs.

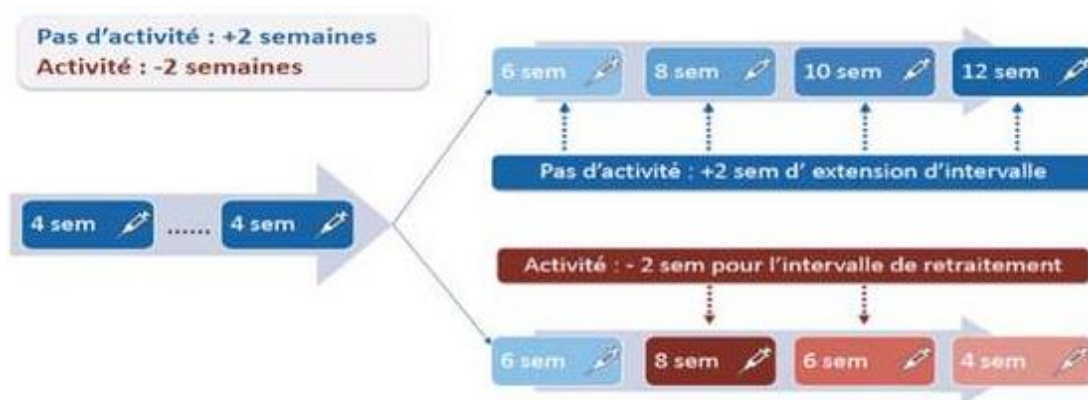


Figure 7: Schéma du Treat and Extend. Cahiers d'Ophtalmologie. N°230. Septembre 2019.

### **3. Critères de retraitement**

Différents critères de retraitement existent :

- fonctionnels : la baisse d'acuité visuelle, la récurrence des métamorphopsies.
- anatomiques : la hausse d'épaisseur maculaire, la récurrence d'hémorragies au fond d'œil, la récurrence ou persistance de signes exsudatifs en OCT tels qu'un épaissement rétinien, un décollement séro-rétinien, du fluide intra ou sous-rétinien, du matériel pré ou rétro-épithélial.

### **4. Réponse au traitement**

Différents profils évolutifs de patients existent [63] :

- les bons répondeurs (21% des cas) en cas de guérison après la phase d'induction sans nécessité d'autres injections.
- les mauvais répondeurs (15% des cas) en cas d'exsudation persistante malgré les injections ou d'évolution rapide vers une lésion fibrotique ou atrophique.
- les répondeurs réguliers (64% des cas) en cas d'exsudation récidivant après chaque injection

On note une nette variabilité d'efficacité des anti-VEGF, en terme de réponse au traitement, d'intervalle de retraitement. Il n'est le plus souvent que suspensif et très répétitif avec un profil évolutif cyclique. L'objectif serait de calculer la durée du cycle et l'intervalle de récurrence de chaque patient et de guider un traitement personnalisé, à un rythme individuel spécifique plutôt que des injections mensuelles systématiques. Le premier intervalle de récurrence étant prédictif des intervalles suivants [62], malgré une forte variabilité inter-individu une haute prédictibilité intra-individuelle semble exister. Ainsi, le schéma de traitement doit être personnalisé. Un intervalle de traitement individualisé et non pas mensuel prolongé permettrait de limiter le risque d'atrophie.

### **5. Tolérance du traitement**

La recherche de contre-indications aux injections (infection oculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral récent, grossesse et allaitement), ou d'effet indésirable lié aux injections (oculaires: endophtalmie, hypertonie, hémorragie du vitré, déchirure et décollement de rétine, cataracte traumatique, [64,65], ou systémiques: thrombotiques ou hémorragiques [66–71]) doit être systématique. La tension oculaire doit être surveillée chez tout patient injecté [72–75].

## **PARTIE 1.2: L'OCT-A**

### **I. ASPECTS TECHNIQUES**

L'OCT ou tomographie par cohérence optique est une technique d'imagerie qui révolutionne l'ophtalmologie depuis 20 ans. L'abandon de la technologie Time Domain des années 1990, au profit du Spectral Domain en 2006, puis du Swept Source en 2012, a permis l'accélération fulgurante de la vitesse d'acquisition, et l'amélioration considérable de la résolution [76].

Actuellement, l'angiographie reste le gold standard pour l'affirmation diagnostique et l'initiation thérapeutique des néovaisseaux choroïdiens. Cependant, la nécessité de deux angiographies combinées, à la fluorescéine et au vert d'indocyanine, les effets indésirables de l'angiographie, et le risque potentiel d'anaphylaxie, limitent la répétition et la comparaison des clichés pour juger de l'efficacité du traitement et de l'activité du néovaisseau.

Contrairement à l'angiographie, l'OCT-A peut être réalisé au cabinet sans infirmier, ne nécessite ni injection de colorant, ni préparation antiallergique, ni kit de réanimation, et n'expose pas aux effets indésirables graves de l'angiographie. Il permet non seulement un gain de temps (1 minute pour un OCT-A versus 10 minutes pour une angiographie), et un gain financier (56 euros pour un OCT-A versus 105 euros pour une angiographie) [77].

L'OCT-A étudie surtout la rétine centrale et non périphérique peu utile dans la DMLA, tandis que l'angiographie visualise surtout la rétine superficielle et non profonde capitale dans ce cas

L'angiographie fournit des informations dynamiques mais dépendantes des différents temps de transit de la fluorescéine et de l'indocyanine. L'OCT-A fournit des informations statiques mais permet par la segmentation automatique d'analyser précisément certaines couches et par sa résolution micrométrique d'imager nettement des réseaux de l'ordre du capillaire.

L'angiographie pose le problème des faux positifs par effet fenêtre lié à l'atrophie, et des faux négatifs par effet masque lié aux hémorragies et cicatrices. Le flou lié à la diffusion empêche de distinguer les limites, de déterminer la surface et le siège précis du néovaisseau [78].

L'imagerie multimodale traditionnelle, associant angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine et OCT-SD, reste la référence pour identifier et classer les sous-types de néovaisseau mais n'est plus systématique aujourd'hui. L'association OCT-A détectant le flux et la perfusion, et OCT-SD révélant le fluide et l'exsudation, aurait la même sensibilité que l'angiographie montrant la fuite et la diffusion du néovaisseau.

Ainsi, l'OCT-A est une alternative non invasive et très informative, il permet une analyse objective, quantitative, comparative, et reproductible. Il s'agit d'un examen plus simple, plus rapide, et sans risque, dont l'usage itératif est facile et les clichés comparatifs très utiles au cours du suivi évolutif. Celui-ci peut être répété en toute sécurité et ainsi comparé pour évaluer l'évolutivité. La sensibilité de l'OCT-A, son innocuité et sécurité, sa facilité et simplicité, sa fiabilité et rapidité, en font un examen de référence pour la surveillance des récurrences au cours de la décroissance du traitement très utile en pratique clinique quotidienne.

## **1. La segmentation en OCT-SD**

L'OCT-SD permet d'individualiser chaque couche tissulaire via une échelle de gris (figure 8).

La rétine interne comporte trois lignes hyperréfléctives : la membrane limitante interne, la couche des fibres optiques, puis celle des cellules ganglionnaires, suivies des couches plexiforme hyperréfléctive et nucléaire hyporéfléctive internes puis externes.

La rétine externe est elle aussi constituée de trois lignes hyperréfléctives : la membrane limitante externe, la zone ellipsoïde puis d'interdigitation, suivies du complexe épithélium pigmentaire - membrane de Bruch - choriocapillaire. La zone ellipsoïde correspond à la jonction entre segments internes et externes des photorécepteurs.

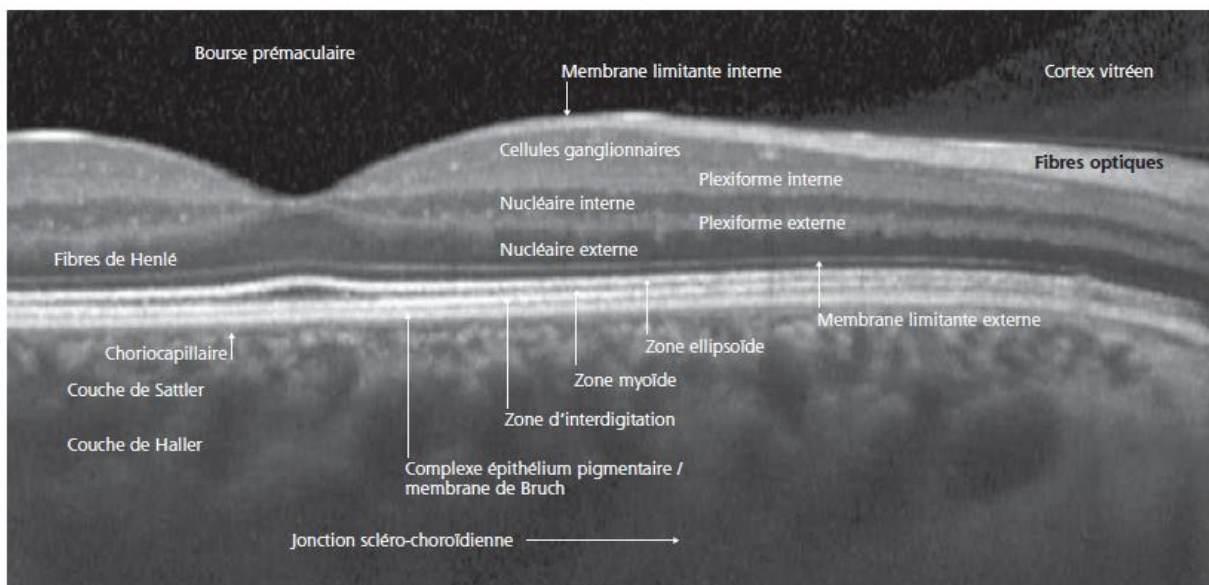


Figure 8: Cliché normal en OCT-SD.

D'après la Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie de 2019. Chapitre 4. Page 126.

## 2. La segmentation en OCT-A

L'OCT-A peut identifier chaque plexus vasculaire avec une résolution de l'ordre du capillaire.

- le plexus capillaire superficiel situé entre la couche plexiforme interne et la limitante interne,
- le plexus capillaire profond situé entre les deux couches plexiformes interne et externe,
- le plexus rétine externe avasculaire entre la plexiforme externe et l'épithélium pigmentaire,
- le plexus choriocapillaire situé 10 à 30 microns sous l'épithélium pigmentaire.

Cette segmentation automatisée peut être reparamétrée et personnalisée si elle est erronée.

Les plexus de la rétine interne, contenant les fibres optiques et cellules ganglionnaires, comportent une zone avasculaire centrale mais aussi une arcade anastomotique périfovéolaire, les arcades vasculaires temporales, artères et veines rétiniennes, visibles en angiographie.

Le plexus rétine externe, comprenant la zone ellipsoïde et l'épithélium pigmentaire, est à l'inverse avasculaire sans aucun flux visible à l'état physiologique. Le plexus choriocapillaire, situé 10 à 30 microns sous l'épithélium pigmentaire, est dépourvu de trajet vasculaire, les vaisseaux choroïdiens étant plus profonds au-delà des 30 microns.

L'OCT-A permet ainsi la visualisation en trois dimensions de la vascularisation rétinienne et choroïdienne (figure 9), alors que l'angiographie n'image que les plexus capillaires rétiens.

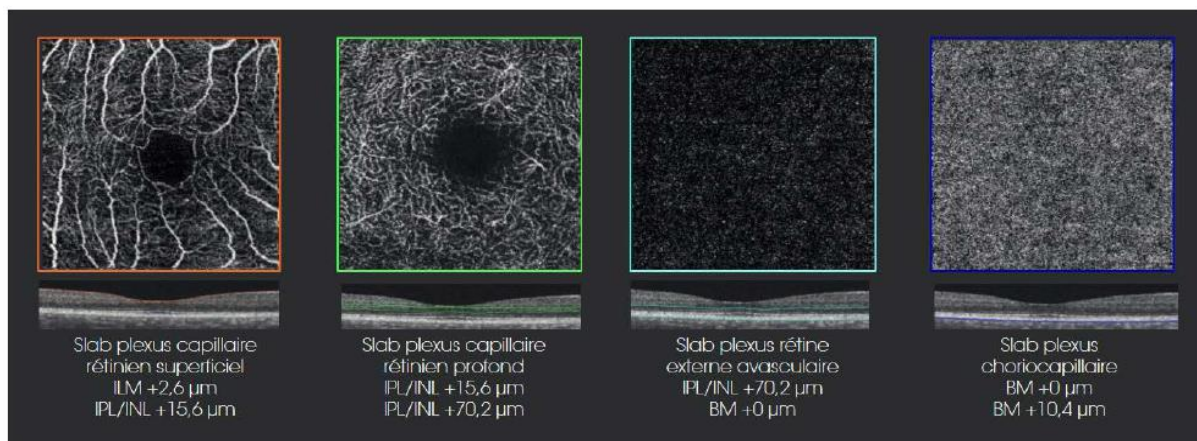


Figure 9: Cliché normal en OCT-A.

D'après l'OCT angiographie au quotidien, Flore De Bats, Pierre-Loïc Cornut, Tome III.

L'OCT-A permet à lui seul et à partir d'un seul cliché, une analyse anatomique (trajet, siège), morphologique (aspect, forme), et fonctionnelle (débit, flux), qualitative (structure, forme), et quantitative (surface, nombre) du néovaisseau. Il permet de déterminer l'emplacement, matérialiser l'écoulement, et visualiser les embranchements du réseau.

### **3. Le signal de décorrélation**

L'OCT, ou tomographie par cohérence optique se base sur l'interférométrie, utilise une lumière proche de l'infrarouge, et analyse les rayons réfléchis par la rétine. L'OCT-A se base sur le concept que dans un œil statique, la seule structure en mouvement correspond au déplacement des érythrocytes et l'écoulement du sang, il détecte uniquement les éléments en mouvement grâce aux changements de contraste entre de multiples coupes consécutives. L'OCT-A utilise le contraste dynamique entre les particules mobiles circulantes et les tissus fixes environnants, ne modélise que le flux qui circule et non la paroi des vaisseaux [79,80].

L'OCT-A utilise un algorithme de décorrélation amplifiée à spectre divisé balayage fractionné (Split Spectrum Angiography Decorrelation Amplitude SSADA), afin d'améliorer le rapport signal/bruit par subdivision du spectre et suppression du bruit pour une meilleure définition du débit [81]. Le signal de décorrélation est issu de la répétition d'acquisitions, très rapides et répétées à intervalles de temps très courts et réguliers. L'obtention d'un très grand nombre de coupes à très haute vitesse, la décorrélation et la sommation de ces clichés, permettent de diminuer le rapport signal/bruit et d'augmenter la définition du débit et résolution des clichés.

Le signal est issu de la différence de contraste entre plusieurs coupes consécutives obtenues par balayages successifs d'un même endroit à différents instants. Le signal de décorrélation résulte de la variation de contraste temporel d'une zone spatiale fixe, il s'agit de la différence de signal ou de contraste d'un même point entre deux instants différents séparés par un très faible intervalle de temps. La comparaison des clichés était réalisée par soustraction de coupes enregistrées à différents stades du traitement selon les mêmes repères [82,83].

L'OCT-A permet l'analyse d'un cube de 3x3mm à 85 000 A-scan/sec pour le Spectral Domain, 6x6mm à 100 000 A-scan/sec pour le Swept Source, et bientôt 9x9 ou 12x12 mm pour le High Field. L'appareil d'OCT-A et OCT-SD utilisé était le Spectralis d'Heidelberg dit Spectral Domain. Il permet la numérisation d'une surface de 3x3 mm ou 6x6 mm, la segmentation d'une dalle de 30µm, sa vitesse d'acquisition est très rapide de 85 000 A-scan/sec, mais la durée d'acquisition de 34sec, la durée d'enregistrement de 44sec, et le délai d'ouverture de 20sec. La résolution optique axiale est de 7µm, la résolution numérique axiale de 3.9µm, la résolution optique transversale de 14µm.



#### **4. La segmentation en profondeur et la délimitation en largeur**

Le logiciel de segmentation permet d'éviter la superposition de la vascularisation des différentes couches. La segmentation automatique déterminée informatiquement peut être modifiée manuellement pour analyser plus précisément certaines couches. Ajuster l'alignement et l'espacement de l'intervalle de segmentation permet de situer l'emplacement précis du néovaisseau. Il est important de segmenter parfaitement afin que le signal de flux soit correctement situé dans le plexus concerné, et de délimiter manuellement afin d'englober entièrement les réseaux de grande taille. Ces ajustements permettent de comparer le signal et la surface du néovaisseau avant et après traitement [84].

La modification de la profondeur et épaisseur de la dalle (figure 10) permet d'obtenir une segmentation plus fine plus précise, et la détection de signaux de faible débit et petite taille. La modification de la longueur et largeur de la dalle (figure 11) permet d'obtenir une délimitation plus large plus complète, et ainsi la quantification des réseaux de grande taille. Les limites de hauteur et largeur posent problème en cas de DEP très élevé ou très étendu, la fenêtre d'acquisition ne permet pas toujours d'englober les grandes lésions pouvant dépasser.

Les modifications de la rétine, qu'il s'agisse d'épaississement, amincissement, décollement, entraînent d'importants artefacts de segmentation et délimitation. En cas de décollement de l'épithélium pigmentaire, la segmentation automatique est difficile et la délimitation manuelle indispensable.

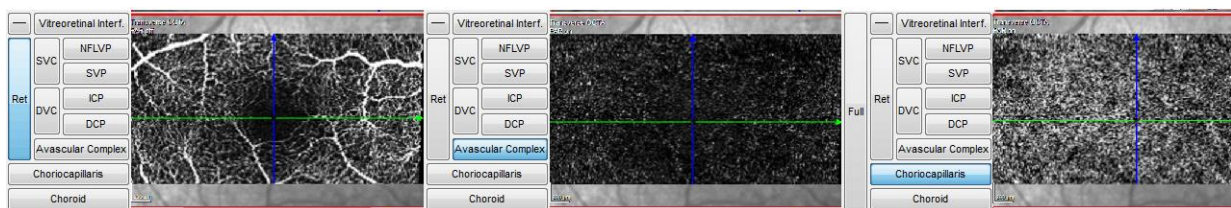


Figure 10: La segmentation en profondeur : couche analysée indiquée en bleu.  
Clichés issus du service d'ophtalmologie du CHU d'Amiens.

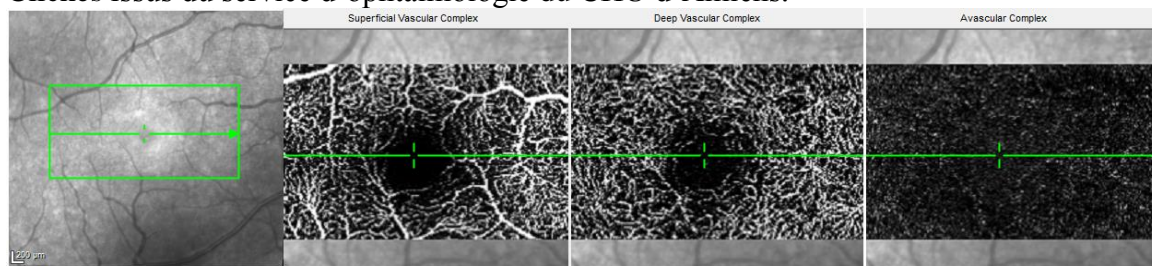


Figure 11: La délimitation en largeur : fenêtre d'acquisition délimitée en vert.  
Clichés issus du service d'ophtalmologie du CHU d'Amiens.



## **5. L'acquisition en coupe et la projection en face**

L'analyse dépend de l'acquisition de coupes axiales horizontales et verticales (B-scan en coupe), puis de la reconstruction de cartes dans le plan frontal (C-scan en face). Il faudra toujours confronter le B-scan en coupe au C-scan en face (figure 12) afin d'éliminer un signal artéfactuel et confronter l'analyse fonctionnelle du flux à l'analyse anatomique du fluide. Tout motif en OCT-A doit faire rechercher des signes exsudatifs en OCT-SD, car la visibilité d'un néovaisseau n'est pas toujours synonyme d'activité et peut refléter sa maturité.

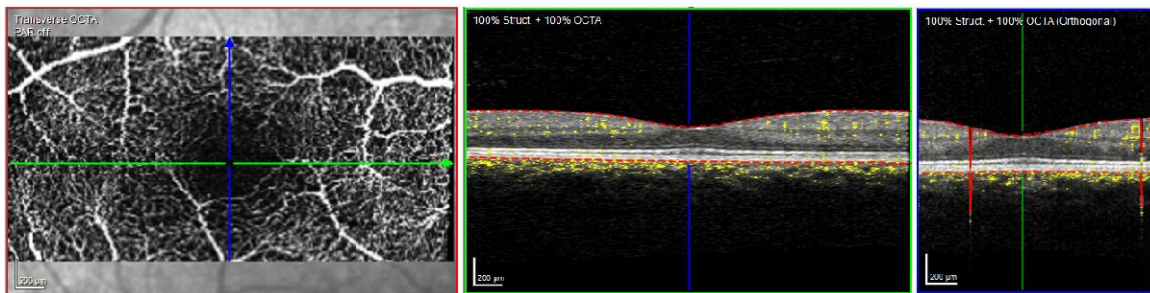


Figure 12: Acquisition en coupe, projection en face. Lignes de segmentation et colocalisation. Clichés issus du service d'ophtalmologie du CHU d'Amiens.

## **6. Les lignes de segmentation et de colocalisation**

Sur la coupe de B-scan, les deux lignes de segmentation sont matérialisées par des pointillés rouges, tandis que le flux est identifié par des pointillés jaunes (figure 13). Elles permettent la modification de l'alignement et l'espacement de l'intervalle de segmentation.

Sur la carte de C-scan, les deux lignes de colocalisation, verticale bleu et horizontale verte, (figure 12) permettent la localisation à leur intersection de l'emplacement du néovaisseau. Sur la coupe de B-scan, le signal de décorrélation du flux est représenté par des points jaunes, ou différencié entre points rouges pour le flux rétinien et points violets pour le flux choroïdien. L'ajustement des plexus rétine avasculaire et choriocapillaire au-dessus et en-dessous de l'épithélium pigmentaire permet de distinguer les néovaisseaux pré et rétro-épithéliaux.

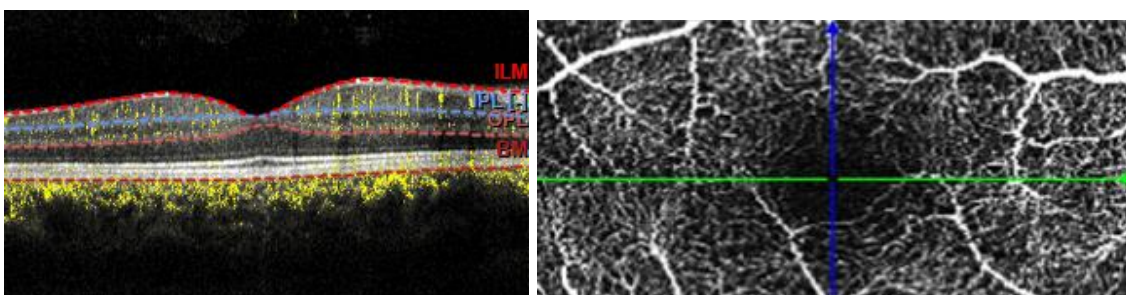


Figure 13: Flux jaune, lignes de segmentation bleue et rouge, lignes de colocalisation bleue verte. Clichés issus du service d'ophtalmologie du CHU d'Amiens.

## **7. Les limites**

L'identification du signal du flux dépend de la vitesse d'acquisition, de la fenêtre de visualisation, de l'intervalle de segmentation, de la limite de saturation, du seuil de détection, et du pouvoir de résolution de l'appareil. La résolution, définie par la capacité de distinction des capillaires, est optimale pour un cube de 3x3mm et diminue pour un cube de 6x6mm ou 9x9mm. La fenêtre d'acquisition limitée à 3x3 mm ou 6x6 mm ne permet pas l'analyse complète du pôle postérieur de 12x12mm.

Le signal de décorrélation qui permet la visualisation du flux, n'est pas proportionnel à la vitesse de perfusion, mais identique au-dessus d'une limite de saturation, et invisible en dessous du seuil de détection. L'aspect inchangé du réseau au-delà de la limite de saturation, et les cas non identifiés en deçà du seuil de détection, posent problème.

La non détection du flux des fins capillaires périphériques caractéristiques des motifs actifs peut être liée à une circulation trop rapide ou trop lente. L'absence de signal n'est pas toujours synonyme d'absence de flux, un débit trop lent ou trop turbulent générant de faux négatifs. De même, tout signal n'est pas synonyme de flux, l'artéfact de mouvement générant de faux positifs.

L'OCT-A serait plus souvent non concluant au stade débutant marqué par un flux trop lent. Le diagnostic serait plus difficile au stade précoce où le néovaisseau est à peine visible, et le suivi évolutif plus complexe au stade tardif où les séquelles altèrent l'architecture rétinienne et masquent le néovaisseau choroïdien.

L'analyse comparative spatiale par colocalisation d'un point précis, et temporelle par confrontation d'examens de dates différentes, sont très utiles en pratique. Le logiciel d'acquisition automatisée, le logiciel de visualisation déportée, la navigation synchronisée colocalisée, la représentation différenciée des flux, et les viewers de plus en plus sophistiqués sont des atouts essentiels. L'absence d'outils quantitatifs de suivi évolutif en mode comparatif l'absence d'analyse chiffrée de la densité de flux, l'absence de comparaison en mode follow-up et de reconstruction en mode wide-field, sont des défauts en cours d'amélioration.

## **8. Les artefacts**

Les artefacts classiques de l'imagerie multimodale, effet masque des cicatrices fibrotiques, et effet fenêtre des plages atrophiques, existent aussi en OCT-A, et s'ajoutent à l'effet miroir de l'artefact de projection. Les cas les plus fréquents sont l'artefact de projection et de segmentation en cas de myopie forte, d'atténuation et de transmission en cas de myosis sénile, l'artefact de fixation en cas de cécité ou de maladie de Parkinson.

L'artefact de transmission lié à un trouble des milieux, à une cataracte ou hémorragie intravitréenne, et l'artefact d'atténuation lié à un effet masque, à une fibrose ou hémorragie sous rétinienne, ne sont que très difficilement corrigibles [85].

Tandis que l'artefact de projection avec effet miroir, et l'artefact de segmentation lié à un décollement séreux rétinien, un décollement de l'épithélium pigmentaire, une fibrose sous rétinienne sont mieux corrigés [86–89].

L'identification du néovaisseau n'est parfois possible qu'après injections permettant la régression du décollement de l'épithélium pigmentaire et la visualisation du tronc vasculaire [86,87].

Les artefacts de transmission et d'atténuation gênent la visualisation de la lésion, tandis que les artefacts de projection et segmentation biaisent la localisation de celle-ci. Des logiciels de suppression des artefacts existent, par délimitation des contours, segmentation des niveaux, colocalisation du réseau, squelettisation du vaisseau. Cependant, la suppression de l'artefact de projection des vaisseaux superficiels physiologiques, provoque une perte de signal des néovaisseaux profonds pathologiques.

### **8.1. L'artéfact de fixation ou de mouvement**

En cas de fixation instable, le signal détecté n'est pas lié aux mouvements érythrocytaires mais aux mouvements parasites du globe oculaire. L'instrument croit comparer le signal d'un même point à deux instants, mais compare en réalité deux points différents, à l'origine d'un signal erroné. Le système de suivi actif des yeux, eyetracker, repère tout mouvement et se repositionne automatiquement et exactement au bon emplacement [90,91]. Il se traduit par des lignes décalées, des vaisseaux dédoublés ou discontinus (figure 14).

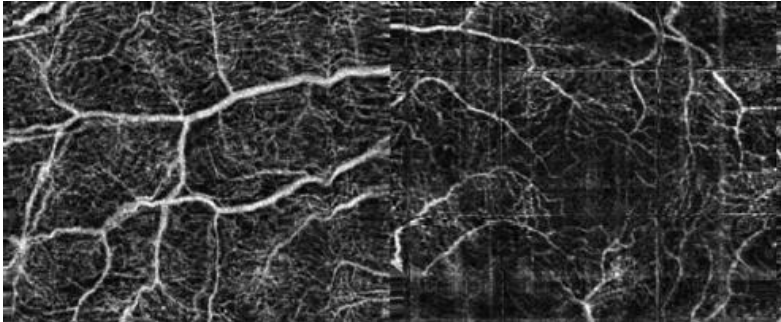


Figure 14: Artefact de fixation : aspect de vaisseaux dédoublés et lignes décalées. Clichés issus du service d'ophtalmologie du CHU d'Amiens.

### **8.2. L'artéfact de segmentation**

En cas de segmentation incorrecte, le flux circulant des couches sus ou sous-jacentes va être projeté dans un plan aberrant où il ne devrait pas être présent. La segmentation doit être parfaite pour que les limites du plexus et le siège du signal de flux soient corrects. L'artéfact de segmentation est repéré par la position des lignes de segmentation sur la coupe de B-scan, et la confrontation du B-scan en coupe et C-scan en face. Si la segmentation est erronée, l'acquisition du B-scan en coupe et donc reconstruction C-scan en face sont altérés. Il se traduit par la disruption des lignes de segmentation sur la coupe de B-scan (figure 15).

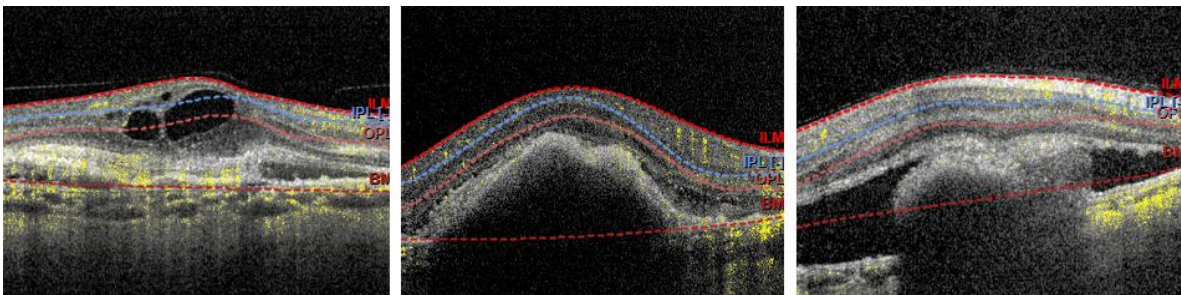


Figure 15: Artefact de segmentation : lié à des logettes d'œdème maculaire, à un décollement de l'épithélium pigmentaire, à une plaque de fibrose sous-rétinienne. Clichés issus du service d'ophtalmologie du CHU d'Amiens.

### **8.3. L'artéfact de projection**

On parle de projection en cas de superposition de vaisseaux rétiens mimant ou masquant un néovaisseau choroïdien. De faux néovaisseaux peuvent être vus par projection des capillaires rétiens plus superficiels ou transmission des vaisseaux choroïdiens plus profonds. À l'inverse, de vrais néovaisseaux peuvent ne pas être vus par atténuation du signal [92–94].

L'artéfact de projection est généré par effet miroir, le signal des plexus capillaires étant réfléchi par l'hyper réflectivité de l'épithélium pigmentaire. Le plexus capillaire rétinien, de l'arcade anastomotique périfovéolaire ou de l'arcade vasculaire temporale, se projette sur le plexus avasculaire au-dessus ou choriocapillaire en-dessous de l'épithélium pigmentaire.

La présence de vaisseaux dans la rétine externe pourtant avasculaire peut être expliquée par :

- un artéfact de projection des vaisseaux rétiens sus-jacents par effet miroir, le signal des plexus capillaires étant réfléchi par l'hyper réflectivité de l'épithélium pigmentaire.
- un artéfact de transmission des vaisseaux choroïdiens sous-jacents par effet fenêtre, ceux-ci n'étant plus masqués par l'hyper réflectivité de l'épithélium pigmentaire en cas d'atrophie.
- à l'inverse un artéfact d'atténuation peut par effet masque cacher de vrais néovaisseaux.

L'artéfact de projection est repéré par l'intersection des lignes de colocalisation sur la carte de C-scan, la différenciation des flux rétiens et choroïdiens sur la coupe de B-scan, et la confrontation du B-scan en coupe et C-scan en face.

L'hypersignal de flux paradoxal est colocalisé sur la rétine interne et différencié à partir de la rétine par des points rouges. Le flux parasite est soustrait afin d'identifier le flux réellement présent dans la couche étudiée.

Il se traduit par un hypersignal paradoxal du plexus avasculaire ou choriocapillaire (figure 16)

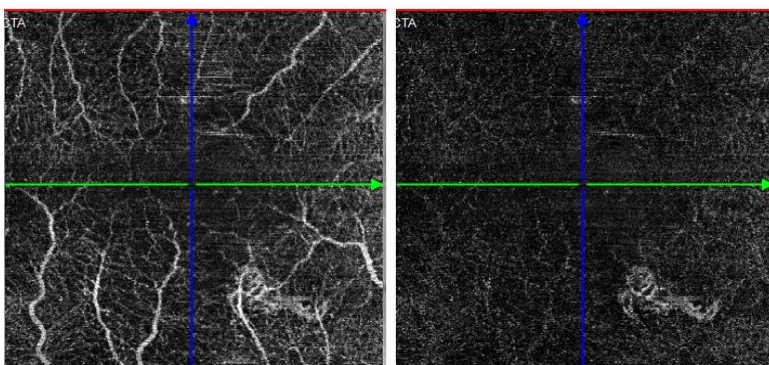


Figure 16: Superposition des vaisseaux rétiens avant et après suppression de l'artéfact de projection. Clichés issus du service d'ophtalmologie du CHU d'Amiens.



## **9. Les perspectives d'avenir**

### **9.1. Perspectives économiques**

Le système de santé fait faillite et limite les remboursements des traitements et examens. L'OCT-A combiné à l'OCT-SD sont cotés 56.54 euros tandis que l'angiographie à la fluorescéine dissociée de celle au vert d'indocyanine sont cotées 64.07 et 73.66 euros. Ainsi, le surcoût d'une angiographie n'est pas négligeable si l'OCT-A permet de s'en passer. De plus, le surrisque d'une angiographie peut mettre en jeu le pronostic vital par anaphylaxie.

### **9.2. Perspectives démographiques**

Le nombre d'ophtalmologistes décroît alors que le nombre de patients augmente, par le vieillissement de la population, l'allongement de la durée de vie, l'accroissement des pathologies chroniques. Il faudra donc dépister, traiter, puis suivre plus de patients avec moins de praticiens et faire face aux épidémies de myopie, diabète, DMLA. Il n'existe pas de traitement pour la DMLA atrophique, mais si les essais cliniques aboutissent, un nombre considérable de patients à dépister et traiter s'ajoutera à ceux atteints de DMLA exsudative.

### **9.3. Perspectives technologiques**

Dans les années 1990, l'OCT a bouleversé l'ophtalmologie, puis a énormément évolué. En 2020, il est inconcevable de dépister, traiter, puis suivre une DMLA sans cliché OCT. Toutes les techniques médicales et chirurgicales de pathologies rétiniennes et choroïdiennes s'appuient sur cet OCT, sur l'épaisseur maculaire en complément de l'acuité visuelle.

L'OCT doit se développer pour absorber plus de patients lors du dépistage et au cours du suivi des pathologies chroniques. En plus de gagner en qualité et quantité, rapidité et rentabilité, l'OCT doit être simplifié car réalisé par un personnel formé au travail aidé. La combinaison OCT-SD et OCT-A à d'autres examens sur un seul appareil, permettrait de limiter les transferts et gagner du temps. Tout faire avec une seule machine permettrait de gérer plus de patients avec moins de personnel et en moins de temps.

Sa vitesse accrue de balayage et d'échantillonnage permet de diminuer le temps d'acquisition et de majorer le nombre d'informations, d'obtenir plus de détails sur une plus courte durée, avec une largeur et profondeur de champ augmentée.

#### **9.4. Travail aidé, dépistage ciblé, autosurveillance, télémédecine, intelligence artificielle**

L'avenir de l'OCT vise à élargir son utilisation, sortir de l'usage strict par l'ophtalmologiste, devenir accessible aux autres professionnels de santé. Un petit OCT portable serait un outil de dépistage de masse en médecine générale utilisable au cabinet comme l'ECG, ou de suivi à domicile par le patient directement comme le lecteur de glycémie [95,96].

L'OCT devrait cumuler rapidité et rentabilité, sécurité et fiabilité, simplicité et faisabilité, par des mesures automatisées et analyses standardisées, indispensables à la télémédecine de ville, à l'auto surveillance à domicile, au dépistage au cabinet, et au suivi à domicile, sans être trop compliqué à réaliser car l'usage s'adresse en majorité à une population âgée avec une mobilité limitée et des capacités informatiques réduites.

Par la télémédecine, l'OCT serait un outil de dépistage ciblé de la DMLA, comme peut l'être la rétinographie pour la rétinopathie diabétique, la mammographie pour le cancer du sein, l'acquisition étant réalisée à distance, et l'interprétation différée et centralisée, avec une double lecture des clichés, basée sur une classification validée et une gradation standardisée.

La fiabilité du dépistage dépend de la qualité de l'acquisition par un personnel formé au travail aidé, de la reproductibilité de l'interprétation par une double lecture des clichés, mais se heurte à la variabilité des anomalies. Des algorithmes adaptés aux difficultés d'acquisition et d'interprétation, à la variabilité des manifestations sont requis. Le but étant l'identification des patients à risque qui seront les seuls vus en consultation par l'ophtalmologiste.

Grâce à l'intelligence artificielle, l'OCT permettrait par la lecture automatisée des clichés, de différencier ce qui est normal ou non, ce qui est stable ou non, en comparaison à une référence. L'intelligence artificielle, par le traitement automatique informatique, permet l'interprétation des données, l'individualisation des anomalies, la segmentation des structures, avec un haut niveau de précision. Celle-ci, assortie d'outils d'aide au diagnostic et au pronostic, aboutirait à un soin optimisé et personnalisé qui révolutionnerait notre système de santé.

Le futur de l'OCT vise à voir plus et voir mieux, davantage de patients par peu de praticiens. Il faudra trouver un équilibre entre la qualité et la quantité, la rapidité et la rentabilité, l'économie de temps et de moyen, le coût et le bénéfice, dans ce parcours de soins chamboulé.

## **II. FORMES CLINIQUES et ASPECTS THERAPEUTIQUES**

Aux classifications de Gass basée sur l'angiographie [25] et de Freund basée sur l'OCT [26] s'ajoutent les descriptions des néovaisseaux de type I par Kuehlewein, de type II par El Ameen, et de type III par Miere, sur l'OCT-A. De plus, Coscas a édité des critères d'activité tandis que Miere a observé des signes de maturité chez les néovaisseaux injectés et inactivés.

### **1. Néovaisseau occulte**

Quatre motifs morphologiques ont été décrits par Kuehlewein pour le type I [97] :

- Motif de méduse : Réseau radiaire tortueux, à flux élevé, issu d'un vaisseau nourricier central, de trajectoire multidirectionnelle, avec des ramifications dans toutes les directions à partir du centre de la lésion, et terminaison par de fines branches denses (forme de parapluie).
- Motif de seafan : Réseau radiaire tortueux, à flux élevé, issu d'un vaisseau nourricier périphérique, de trajectoire unidirectionnelle, avec des ramifications dans une seule direction à partir du côté de la lésion, et terminaison par de fines branches denses (forme d'éventail).
- Motif indistinct : Réseau radiaire tortueux, à flux élevé, sans tronc, avec des ramifications.
- Motif arbre mort : Réseau linéaire filamenteux, à flux atténué, au tronc dilaté, sans ramifications aux extrémités.

### **2. Néovaisseau visible**

Deux motifs morphologiques semblables ont été décrits par El Ameen pour le type II [98] : Les motifs de méduse et glomérule de El Ameen pour le type II sont superposables en tous points aux motifs de méduse et de seafan de Kuehlewein pour le type I. Ainsi, les motifs morphologiques (méduse, glomérule) en OCT-A ne sont pas spécifiques d'un sous-type topographique (occulte, visible) en OCT-SD (figure 17).

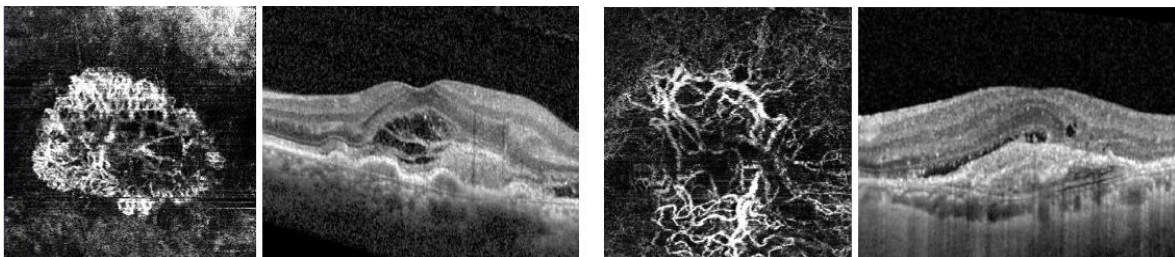


Figure 17: Motif de méduse à gauche et de glomérule à droite.  
Clichés OCT-A et OCT-SD issus du service d'ophtalmologie du CHU d'Amiens.



### **3. Anastomose chorioretinienne**

Un seul motif a été décrit par Miere pour le type III [99] : touffu ou tuft-shaped network, partant du plexus capillaire, plongeant dans plexus avasculaire, atteignant la choriocapillaire.

### **4. Fibrose sous rétinienne**

Trois motifs morphologiques ont été décrits par Miere [89] : l'arbre taillé ou pruned tree, le réseau emmêlé ou tangled network, et la boucle vasculaire ou vascular loop.

Cette étude a montré dans des yeux injectés et inactivés la persistance de néovaisseaux chroniques au sein de cicatrices fibrotiques [89]. D'autres études ont trouvé dans des yeux pourtant naïfs la présence de néovaisseaux inactifs non exsudatifs, asymptomatiques et invisibles en imagerie multimodale, mais visibles en OCT-A [100,101].

### **5. Critères d'activité**

Les critères d'activité de Coscas (figure 18) sont devenus incontournables [102]. La présence de trois des cinq critères qualitatifs décrits permet de définir un néovaisseau comme actif :

- Forme (réseau radiaire tortueux, linéaire filamenteux).
- Arborisations, ramifications (capillaires fins denses nombreux, gros tronc long volumineux).
- Anastomoses, boucles.
- Arcade anastomotique périphérique.
- Halo hypointense périlésionnel.

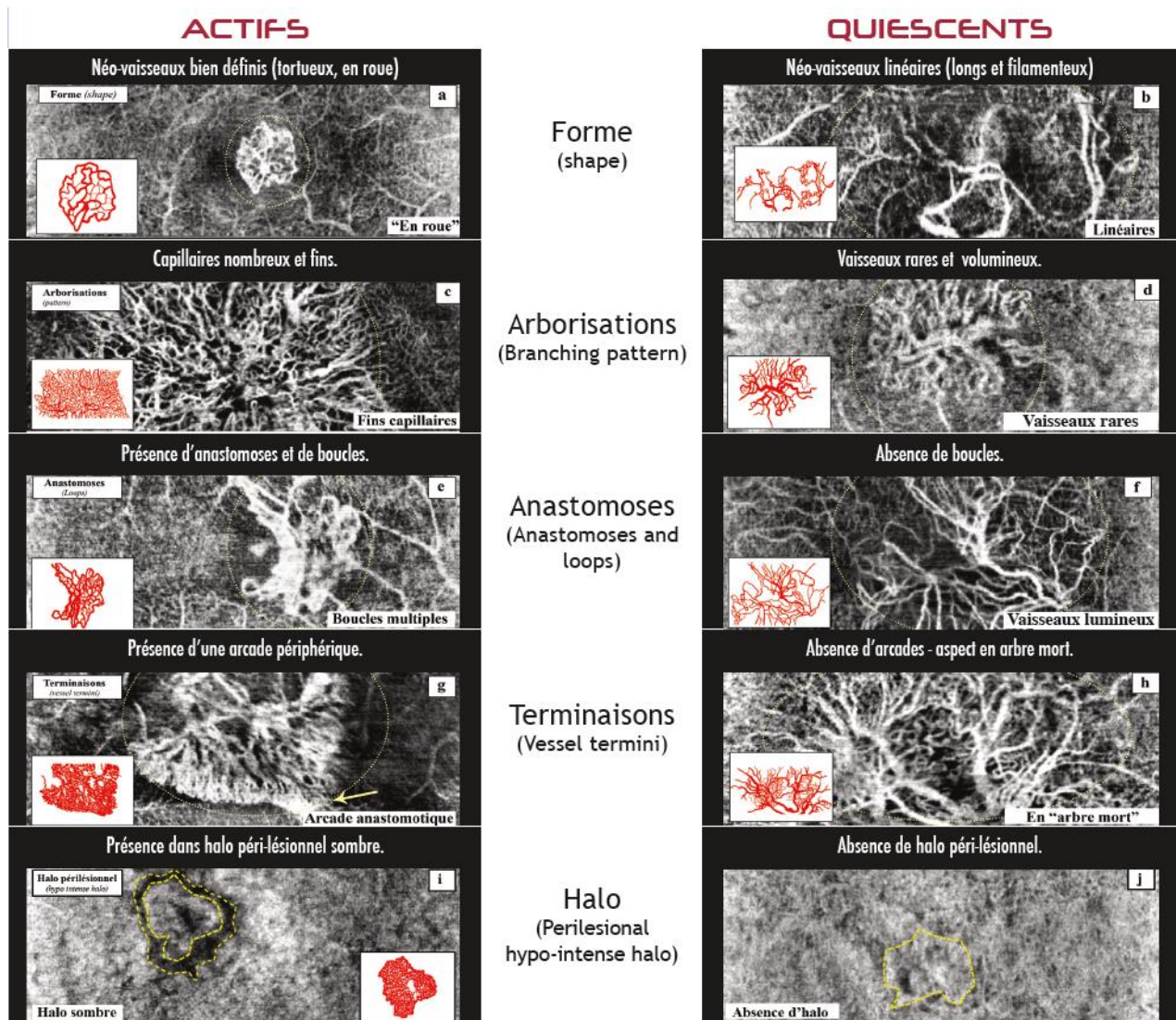


Figure 18: Critères d'activité des néovaisseaux en OCT-A.  
D'après l'Atlas OCT-ANGIO du Professeur Gabriel Coscas édité en 2015.

De nombreuses études ont analysé de multiples critères [99,103–109] :

- Qualitatifs: structure, forme, lacunarité, complexité, hétérogénéité [110–112].
- Quantitatifs : surface, taille, signal, débit, flux, densité de jonction, quantité de ramification, fraction perfusée, longueur totale, dimension fractale, signal de débit, indice de flux.. [97,113–121].

A noter, que les critères quantitatifs objectifs sont souvent plus fiables que les critères qualitatifs subjectifs. Des outils quantitatifs de suivi évolutif en mode comparatif basés sur les modifications morphologiques au cours du traitement antiangiogénique permettraient d'évaluer la réponse thérapeutique et dépister les récives infracliniques.

## **6. Signes de remodelage**

Plusieurs études [78,106–108,114,119], ont comparé des clichés d'OCT-A pré et post IVT, et analysé les modifications liées aux injections et leur délai d'apparition. Leurs résultats s'accordent sur une même cinétique d'action lors de chaque cycle d'injection, enchainant les mêmes anomalies et suivant une même chronologie.

Chaque injection entraîne la raréfaction des multiples minuscules capillaires périphériques, l'apparition des gros troncs nourriciers centraux, la disparition des arborisations et ramifications, anastomoses et boucles, terminaisons et arcades, et du halo.

Chaque cycle est marqué par la perte et disparition des petites pousses périphériques, la persistance et dilatation des gros canaux centraux, la diminution des dimensions et de la densité des petites branches, l'augmentation du débit et du diamètre des gros troncs centraux.

La maturation et inactivation liée aux injections aboutissent à la structuration du réseau. Le réseau devient plus structuré, organisé, élaboré, et le néovaisseau moins perfusé, ramifié, arborisé. On observe de rares petites branches périphériques atténuées, raréfiées, rétractées, et un gros tronc central plus délimité, dilaté, allongé. Le néovaisseau touffu, fleuri, devient taillé, flétri. Le réseau radiaire, tortueux, devient linéaire, filamenteux.

Le tronc principal central des néovaisseaux injectés inactivés reste inchangé. Le néovaisseau arrivé à maturité présente ainsi un gros tronc d'alimentation sans petites ramifications, un gros vaisseau dilaté sans réseau arborisé (figure 19).

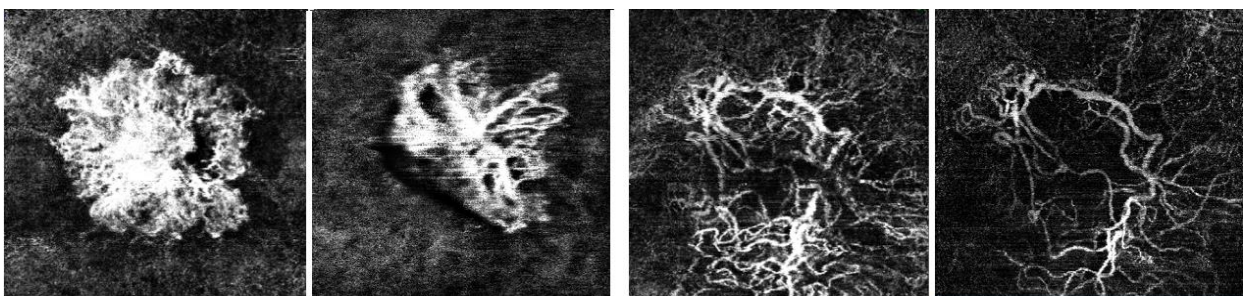


Figure 19: Motif de méduse à gauche et de glomérule à droite, tous deux avant et après IVTs. Clichés d'OCT-A issus du service d'ophtalmologie du CHU d'Amiens.

### **6.1. Anomalies et chronologie**

Le pic d'efficacité et de réduction des capillaires serait observé à 2 semaines, suivi d'une perte d'efficacité avec re prolifération ou reperfusion à 4 semaines, précédant de 2 semaines l'exsudation à 6 semaines [119]. Ainsi, le rebond d'activité en OCT-A précéderait celui visible en OCT, la précocité de la récurrence en OCT-A serait un atout essentiel au retraitement.

La réapparition du flux en OCT-A précéderait la réaccumulation du fluide en OCT-SD, permettrait de garantir la précocité du traitement et éviterait la baisse d'acuité. La détection précoce des ramifications et de la perfusion en OCT-A avant tout signe d'exsudation en OCT-SD, et avant toute baisse de vision, permet d'éviter les altérations définitives de la rétine.

L'OCT-A permettrait la détection plus précoce et le traitement proactif des récurrences infracliniques évitant d'autres cicatrices, mais aussi l'identification plus précise et le traitement sélectif excluant les néovaisseaux matures fibrotiques protégeant de l'atrophie. Sa sensibilité garantit la précocité du traitement des récurrences responsables de cicatrices, et sa spécificité protège de l'inutilité du traitement des troncs matures nourriciers.

Un néovaisseau mature chronique fibrotique, inactif non exsudatif, ne génère ni fuite ou diffusion en angiographie, ni fluide ou exsudation en OCT-SD, ni baisse de vision, donc ne nécessite pas d'injection, d'autant que leurs troncs nourriciers participent à l'apport de nutriments et d'oxygène et ainsi protègent de l'atrophie, à l'inverse des injections [122–126].

## **6.2. Angiogenèse et artériogenèse**

Un remodelage cyclique avec une même succession chronologique des mêmes modifications morphologiques a été identifié par Spaide [127]. Spaide, Lumbroso, Marques, Huang ont montré l'existence d'un cycle de remodelage suivant les mêmes étapes et identifiant les mêmes changements de façon récurrente après traitement [106–108,119,127]. Les changements systématiquement constatés après traitement étaient l'épaississement de la paroi, l'élargissement du calibre, l'appauvrissement en capillaires [127].

Spaide souligne la distinction entre l'angiogenèse et l'artériogenèse et pose la théorie de l'artérialisation et anormalisation vasculaire des néovaisseaux injectés et inactivés de façon répétée. Les injections périodiques d'antiangiogénique aboutiraient à des modifications morphologiques cycliques. La réapparition puis régression périodique des petits capillaires périphériques (angiogenèse) constituant un stimulus incessant pour la maturation et dilatation des troncs centraux (artériogenèse).

Selon Spaide, ce remodelage suit un cycle au cours duquel se succèdent deux processus. L'angiogenèse ou récurrence des petites branches périphériques avec ramification capillaire, suivie de l'artériogenèse ou remodelage des larges troncs centraux avec raréfaction capillaire, maturation et dilatation vasculaire.

L'angiogenèse ou récurrence des petites branches, proviendrait soit de la repousse des capillaires préexistants, soit de la reprise du flux des troncs persistants [107].

La reproductibilité des branches résulterait de la reperfusion/reperméabilisation/re canalisation des troncs. Les capillaires néoformés repousseraient aux extrémités des gros troncs dilatés.

L'artériogenèse ou remodelage des larges troncs, aboutirait au recrutement des péricytes, l'épaississement de la paroi, l'élargissement du calibre, en réponse à la force de cisaillement créée par le flux accru dans les larges troncs résistants et persistants [127–130].

Le traitement lui-même stimulerait l'apparition d'une couverture péricytaire protectrice des gros troncs centraux par fermeture des petits capillaires périphériques. Il permettrait de traiter la prolifération des capillaires mais stimulerait la maturation et dilatation des troncs. La disparition des capillaires provoquant la dilatation des troncs par concentration du flux. Le débit et la pression plus élevés aboutiraient à des vaisseaux dilatés protégés par des péricytes. Les récurrences des cycles de repousse puis reperte des capillaires immatures stimulerait le remodelage de la paroi, la persistance des troncs, et pourraient favoriser la fibrose [88,122].

### **6.3. Couverture péricytaire protectrice**

La ténacité des gros troncs est liée d'une part à leurs branches profondes jusque dans les couches choroïdiennes, d'autre part à leurs parois épaisses couvertes de péricytes protecteurs. La vulnérabilité des capillaires néoformés aux extrémités est liée à leur petit calibre, leur position périphérique, l'absence de péricytes, la dépendance à l'artériogénèse et au VEGF. L'efficacité du traitement se matérialise sur la densité des capillaires ramifiés aux extrémités, et la répétitivité du traitement sur l'aspect dilaté des gros troncs bien protégés [127].

Les péricytes sont un facteur de dilatation et le marqueur de la maturation, la cause de la persistance des troncs, de la résistance au traitement, de la récurrence des cycles [131]. Contrairement aux petites ramifications, le tronc d'alimentation possède une couverture péricytaire protectrice, qui le rend résistant au traitement et explique que ce tronc préexistant soit persistant après traitement [127,131]. Seuls les gros troncs profonds et non pas les petits embranchements périphériques sont protégés par un revêtement de péricytes. La seule structure atteinte par le traitement sont les capillaires néoformés aux extrémités, et non pas les gros troncs dilatés bien protégés [131]. Ces troncs seraient un indicatif de la nature chronique des lésions, du rythme répétitif des injections, à l'effet uniquement suspensif.

#### **6.4. Anti-VEGF et anti-PDGF**

La perte des petites branches reflète la performance sur l'angiogenèse des anti-VEGF, tandis que la persistance des larges troncs reflète la résistance de l'artériogenèse aux anti-VEGF [127]. Contrairement à l'angiogenèse des capillaires néoformés, l'artériogenèse des troncs dilatés n'est pas VEGF dépendant. L'épaississement de la paroi et l'élargissement du calibre, liés au recrutement des péricytes résistants aux anti-VEGF est dépendant du PDGF [132].

Le traitement anti-VEGF inactive l'angiogenèse VEGF-dépendante mais stimule indirectement l'artériogenèse PDGF-dépendante. De plus l'angiogenèse se réactive à la remontée du VEGF à distance du traitement. Le traitement actuel par anti-VEGF seul est imparfait car incomplet, un anti-PDGF combiné permettrait de diminuer la densité de péricytes et ainsi d'augmenter la sensibilité aux anti-VEGF. Les anti-VEGF traiteraient l'angiogenèse, et les anti-PDGF inhiberaient l'artériogenèse responsable de la résistance aux anti-VEGF [133–136].

Une récente étude d'efficacité des anti-VEGF combinés aux anti-PDGF n'a pas décelé d'amélioration de l'acuité, par rapport aux anti-VEGF seuls. Ce serait cette couverture péricytaire protectrice, qui alimente en VEGF et protège des anti-VEGF. Ces péricytes modulés par le PDGF seraient responsables de la résistance aux anti-VEGF. Les recherches actuelles sont axées sur ces péricytes source de VEGF, sur cette couverture contre les anti-VEGF, aux rôles de production de VEGF et de protection contre les anti-VEGF [108,137].



### **6.5. Halo d'hypoperfusion choriocapillaire, vecteur de prolifération capillaire**

Le halo hyporéfectif périlésionnel serait la cause plutôt que la conséquence du néovaisseau. Cette zone d'hypoperfusion choriocapillaire serait la source de la prolifération néovasculaire [138–141].

Le néovaisseau serait la conséquence plutôt que la cause du halo hyporéfectif périlésionnel. La prolifération néovasculaire peut résulter ou provoquer l'hypoperfusion choriocapillaire. A noter que le défaut choriocapillaire se situe en dessous et s'étend au-delà du réseau néovasculaire [110].

Ce halo sombre pourrait résulter d'une diminution du débit sous le seuil de détection au sein des petites ramifications situées en périphérie de la lésion [98,142]. Ce halo sombre périphérique pourrait résulter de la concentration du flux dans le gros tronc d'alimentation situé au centre, le flux étant détourné vers le tronc nourricier [137,143]. Ce halo sombre profond pourrait résulter de l'hypoperfusion d'une zone ischémique, de l'accumulation d'une cicatrice fibrotique, ou de la projection d'un DEP vascularisé [137]. Enfin, il pourrait être lié à la compression mécanique par l'exsudation menant à l'altération du flux et la disparition du signal de la choriocapillaire, mais celui-ci est visible dans les yeux avec et sans exsudation [113,142]. Le terme de halo ne pourra être utilisé qu'après avoir éliminé tout masquage du signal par du pigment, sang, hématome, déchirure, fluide, fibrose [104].

Selon Jia, la présence de flux est physiologique dans la rétine interne en dehors de la zone avasculaire mais toujours pathologique au niveau de la rétine externe avasculaire ou de la choriocapillaire, ainsi tout signal de flux serait synonyme de néovaisseau. Selon Coscas, ce signal de flux correspond aux troncs persistants après traitement, et résulte de la présence de gros troncs nourriciers dilatés toujours perfusés dans les lésions injectées et inactivées.



# **PARTIE 3 : L'ETUDE**

## **I. MATERIEL ET METHODES**

### **1. Caractéristiques de l'étude**

Cette étude monocentrique rétrospective descriptive observationnelle longitudinale a été réalisée dans le service d'ophtalmologie du centre hospitalo-universitaire d'Amiens. Tous les patients suspects de néovaisseau choroïdien actif et naïf de traitement ont été inclus du 1<sup>e</sup> mars 2019 au 1<sup>e</sup> juin 2020, et suivis du 1<sup>e</sup> mars 2019 au 1<sup>e</sup> novembre 2020.

### **2. Critères d'inclusion et d'exclusion**

La population étudiée était constituée de patients suspects de néovaisseaux choroïdiens actifs et naïfs de traitement liés à la DMLA exsudative. Seuls les patients naïfs ont été inclus, tandis que les patients récidivants ayant un antécédent de traitement étaient exclus du protocole.

Les critères d'inclusion étaient :

- la présence d'un néovaisseau choroïdien lié à une DMLA.
- le caractère naïf avec l'absence d'antécédent d'IVT.
- le caractère actif et exsudatif sur l'OCT-SD.
- le caractère analysable des caractéristiques morphologiques sur le cliché d'OCT-A.
- le caractère analysable de la réponse thérapeutique sur le cliché d'OCT-SD.

Les critères d'exclusion étaient :

- les cas où l'OCT-A n'était pas réalisable ou interprétable (myosis sénile, myopie forte..).
- les contre-indications aux injections (infection oculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral récent..).
- les antécédents d'interventions (injection, photocoagulation, phacoémulsification récente..).
- les autres pathologies maculaires (maculopathie diabétique, chorioretinite séreuse centrale..).
- les autres causes de néovaisseau choroïdien (myopie forte, strie angioïde, choréïdite..).
- les troubles des milieux (cataracte totale, opacité cornéenne, hémorragie intravitréenne..).

Le protocole thérapeutique comprenait un cycle d'induction comprenant une dose de charge initiale de trois injections intravitréennes d'anti-VEGF, séparées par une période de un mois, et ainsi réparties sur trois mois. Cette phase d'attaque était suivie d'une phase d'entretien basée sur la stratégie Pro Re Nata (PRN) lors des douze premiers mois, puis Treat And Extend (TAE) à partir de la deuxième année de traitement. Le choix de la molécule était libre entre le

ranibizumab (Lucentis®) et l'aflibercept (Eylea®), le même produit était injecté à trois reprises, le switch n'était possible que pendant la phase d'entretien, pas la phase d'attaque.

### **3. Critères de jugement principal et secondaire**

L'objectif de notre étude était de rechercher une corrélation entre les caractéristiques morphologiques en OCT-A et la réponse thérapeutique en OCT-SD lors de la première année de traitement des néovaisseaux choroïdiens actifs et naïfs de traitement liés à la DMLA.

Le critère de jugement principal était d'évaluer si le motif en OCT-A à J0 est prédictif du profil évolutif des signes exsudatifs après traitement d'attaque à M4, au cours du traitement d'entretien à M8, et à la fin de la première année de traitement à M12.

Le critère de jugement secondaire était de déterminer si les critères d'activité à J0 et signes de maturité à M4 en OCT-A sont des facteurs pronostiques de la réponse thérapeutique après traitement d'attaque à M4, au cours du traitement d'entretien à M8, et à la fin de la première année de traitement à M12.

### **4. Conduite de l'étude**

Le recueil de données lors de la consultation initiale à J0 et des consultations de contrôle après la phase d'induction de trois injections à M4 et lors de la phase d'entretien à M8 et M12 comprenait :

Les caractéristiques démographiques :

- âge, sexe, côté, durée de suivi, nombre d'injections, type d'injections.

Les caractéristiques cliniques et paracliniques :

- la meilleure acuité visuelle corrigée selon l'échelle de Monoyer convertie en LogMAR,

- l'épaisseur maculaire centrale en  $\mu\text{m}$  sur l'OCT-SD,

- l'analyse des signes exsudatifs sur l'OCT-SD,

- l'analyse du type de motif, des signes d'activité, des critères de maturité sur l'OCT-A.

Lors de la consultation initiale, tous les cas étaient actifs en OCT-A et exsudatifs en OCT-SD, conformément aux critères d'inclusion de néovaisseaux actifs et naïfs de traitement.

L'appareil Heidelberg® Spectralis et le logiciel Heidelberg® Heyex 6.9 ont été utilisés.

#### **4.1. Avant traitement à J0**

Constitution de 3 groupes selon les caractéristiques morphologiques et le type de motif en OCT-A:

- Groupe méduse :

Réseau radiaire tortueux, à flux élevé, issu d'un vaisseau nourricier central, de trajectoire multidirectionnelle, avec des ramifications dans toutes les directions à partir du centre de la lésion, et terminaison par de fines branches denses.

- Groupe glomérule :

Réseau radiaire tortueux, à flux élevé, issu d'un vaisseau nourricier périphérique, de trajectoire unidirectionnelle, avec des ramifications dans une seule direction à partir du côté de la lésion, et terminaison par de fines branches denses.

- Groupe indistinct :

Réseau radiaire tortueux, à flux élevé, sans tronc nourricier, avec ramifications.

Description des critères d'activités de Coscas en OCT-A:

- Forme.

- Arborisations, ramifications périphériques.

- Anastomoses, boucles centrales.

- Arcade anastomotique périphérique.

- Halo périlésionnel.

#### **4.2. Après le traitement d'attaque à M4**

Constitution de 2 groupes selon la réponse thérapeutique et les signes exsudatifs en OCT-SD:

- Groupe résolutif : non exsudatif grâce au traitement.

- Groupe résistant : toujours exsudatif malgré le traitement.

Description des signes de maturité en OCT-A:

- Persistance des gros troncs centraux.

- Perte des petits capillaires périphériques.

- Disparition du flux intralésionnel.

### **4.3. Au cours du traitement d'entretien à M8 et à la fin de la première année de traitement à M12**

Constitution de 2 groupes selon la réponse thérapeutique et les signes exsudatifs en OCT-SD:

- Groupe résolutif : non exsudatif grâce au traitement.
- Groupe résistant : toujours exsudatif malgré le traitement.

1/ Inclusion de tous les néovaisseaux choroïdien actifs et naïfs de traitement liés à la DMLA.

↓

2/ Avant traitement à J0:

Constitution de 3 groupes selon les caractéristiques morphologiques et le type de motif OCT-A  
(méduses, glomérules, indistincts)

Description des critères d'activité en OCT-A  
(arborisations, anastomoses, arcade, halo périlésionnel)

↓

3/ Traitement d'attaque : 3 injections intravitréennes à 1mois d'intervalle

↓

4/ Après traitement d'attaque à M4:

Constitution de 2 groupes selon la réponse thérapeutique et les signes exsudatifs en OCT-SD  
(résolutifs, résistants)

Description des signes de maturité en OCT-A  
(troncs, capillaires, flux intralésionnel)

↓

5/ Traitement d'entretien : 1 injection intravitréenne puis consultation à 1mois (schéma PRN)

↓

6/ Au cours du traitement d'entretien à M8:

Constitution de 2 groupes selon la réponse thérapeutique et les signes exsudatifs en OCT-SD  
(résolutifs, résistants)

↓

7/ A la fin de la première année de traitement à M12:

Constitution de 2 groupes selon la réponse thérapeutique et les signes exsudatifs en OCT-SD  
(résolutifs, résistants)

Figure 20 : Protocole de l'étude

## **5. Analyse sémiologique**

Pour l'analyse des données quantitatives, une lectrice recensait l'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire sur l'OCT-SD, comparé avant et après la phase d'induction à J0 et M4, puis répété tous les mois au cours de la première année de traitement à M8 et M12.

Pour l'analyse des données qualitatives, deux lectrices expérimentées étaient interrogées en aveugle. Elles décrivaient le type de motif et les signes d'activité sur l'OCT-A avant la phase d'induction à J0, puis les critères de maturité sur l'OCT-A après les trois injections à M4 (figure 20).

En cas de désaccord entre les deux lectrices, la première lectrice réinterprétait les images contentieuses et tranchait sur le type motif ou signes exsudatifs. Le coefficient Kappa permettait d'évaluer le degré de concordance des variables interprétées par les deux lectrices.

## **6. Analyse statistique**

La recherche informatique des patients a été faite à l'aide des logiciels OphthalmoQuery©, Softalmo©, Heidelberg©. L'analyse statistique a été faite par un statisticien diplômé.

La description était faite pour les variables qualitatives par leur effectif et pourcentage, pour les variables quantitatives par leur moyenne et écart-type.

La comparaison était faite pour les variables qualitatives par le test exact de Fisher, pour les variables quantitatives par le test de Mann-Whitney.

Le calcul du coefficient Kappa permettait d'évaluer le degré de concordance des variables qualitatives interprétées par les deux lectrices.

Le seuil de significativité statistique était atteint pour une valeur de p inférieure à 5% ou 0,05.

## II. RESULTATS

### 1. Caractéristiques des patients

Nous avons recensé 27 patients, inclus 19 patients, et exclu 8 patients :

- 2 faux négatifs, l'un lié un décollement de l'épithélium pigmentaire avec artefact de segmentation, l'autre à une fibrose sous rétinienne avec artefact d'atténuation.
- 2 faux positifs, liés à un artefact de projection OCT-A sans signe d'exsudation en OCT-SD
- 2 dont l'analyse en OCT-SD était biaisée par la présence d'une traction vitréomaculaire.
- 2 dont l'analyse en OCT-SD objectivait une DMLA atrophique et non pas exsudative.
- 1 diagnostiqué au CHU mais injecté chez son ophtalmologiste et 1 ayant déjà été injecté.

Parmi nos 19 patients, inclus du 1<sup>e</sup> mars 2019 au 1<sup>e</sup> juin 2020, et suivis du 1<sup>e</sup> mars 2019 au 1<sup>e</sup> novembre 2020, nous recensons 68.4% d'hommes et 31.6% de femmes, âgés de 77 ans en moyenne. Ces patients étaient suivis sur 10.3 mois et traités par 5.2 injections en moyenne, par du Ranibizumab dans 84.2% des cas. La durée moyenne de suivi et le type d'injection étaient comparables tandis que le nombre d'injections différait entre l'ensemble des patients et les groupes résolutifs et résistants. Nous retrouvons une différence statistiquement significative pour le nombre d'injections à la fin de la première année de traitement entre les groupes résolutifs et résistants au traitement d'attaque à M4 ( $p < 0.001$ ) (Tableau 1).

Tableau 1: Descriptif des caractéristiques démographiques de l'ensemble des patients, et comparatif des groupes résolutifs et résistants après traitement d'attaque à M4.

Caractéristiques	Tous patients	Gp résolutif M4	Gp résistant M4	p
Age (années $\pm$ SD)	77.0 $\pm$ 7.1	78.1 $\pm$ 7.4	76.0 $\pm$ 7.1	0,65
Sexe (Homme)	13 (68,4%)	5 (55,6%)	8 (80%)	0,35
Côté (Droit)	9 (47,4%)	4 (44,4%)	5 (50%)	1
<u>Nombre de mois de suivi</u>	10.3 $\pm$ 4.3	10 $\pm$ 3.8	10.5 $\pm$ 4.8	0,97
<u>Nombre d'injections</u>	5.2 $\pm$ 2	3.4 $\pm$ 1	6.8 $\pm$ 1.2	<b>&lt;0,001</b>
<u>Type d'injection</u>				0,47
Eylea®	1 (5,3%)	1 (11,1%)	0 (0%)	
Lucentis®	16 (84,2%)	8 (88,9%)	8 (80%)	
Lucentis®+Eylea®	2 (10,5%)	0 (0%)	2 (20%)	
<u>Acuité visuelle (logmar <math>\pm</math> SD)</u>				
J0	0.8 $\pm$ 0.6	0.8 $\pm$ 0.8	0.8 $\pm$ 0.5	0,56
M4	0.7 $\pm$ 0.6	0.7 $\pm$ 0.8	0.8 $\pm$ 0.3	0,21
M8	0.7 $\pm$ 0.6	0.7 $\pm$ 0.8	0.6 $\pm$ 0.3	0,35
M12	0.7 $\pm$ 0.6	0.6 $\pm$ 1	0.8 $\pm$ 0.3	0,26
<u>Epaisseur maculaire (<math>\mu</math>m <math>\pm</math> SD)</u>				
J0	434 $\pm$ 138	421 $\pm$ 159	446 $\pm$ 125	0,72
M4	336 $\pm$ 90	307 $\pm$ 46	363 $\pm$ 113	0,55
M8	328 $\pm$ 84	324 $\pm$ 59	333 $\pm$ 107	0,6
M12	352 $\pm$ 82	344 $\pm$ 77	358 $\pm$ 95	0,9

Nous disposions de presque autant de patients à M4 et M8 (n=19 et 18) avec de nombreux perdus de vue à M12 (n=9). Nous recensons plus de patients résistants après traitement d'attaque à M4 (53%) et à la fin de la première année de traitement à M12 (67%), et plus de patients résolutifs au cours du traitement d'entretien à M8 (56%). Nous retrouvons une différence statistiquement significative pour l'acuité visuelle entre les groupes résolutifs et résistants à la fin de la première année de traitement (p=0.02) (Tableau 2).

Tableau 2: Meilleure acuité visuelle et épaisseur maculaire centrale.

	M4			M8			M12		
	Résolutifs	Résistants	p	Résolutifs	Résistants	p	Résolutifs	Résistants	P
	9 (47%)	10 (53%)		10 (56%)	8 (44%)		3 (33%)	6 (67%)	
<u>MAV (logmar ± SD)</u>	0.7 ± 0.8	0.8 ± 0.3	0,2	0.7 ± 0.8	0.6 ± 0.3	0,6	0.1 ± 0.1	1.0 ± 0.6	<b>0,02</b>
<u>EMC (µm ± SD)</u>	307 ± 46	363 ± 113	0,5	309 ± 53	356 ± 111	0,6	306 ± 6	375 ± 94	0,5

Sur l'ensemble des patients, nous observons davantage de méduses (37%) que de glomérules et indistincts (32%). La prévalence des critères d'activité avant traitement était respectivement de 74%, 95%, 37% et 26% pour les arborisations, anastomoses, arcade, halo. Celle des signes de maturité après traitement était respectivement de 84%, 74% et 63% pour les troncs, les capillaires, et le flux (Tableau 3).

Tableau 3: Descriptif des caractéristiques morphologiques de l'ensemble des patients.

	Tous n=19
<u>OCT-A</u>	
<u>Motifs</u>	
méduses, n (%)	7 (37%)
glomérules, n (%)	6 (32%)
indistincts, n (%)	6 (32%)
<u>Critères d'activité</u>	
arborisations, n (%)	14 (74%)
anastomoses, n (%)	18 (95%)
arcade, n (%)	7 (37%)
halo, n (%)	5 (26%)
<u>Signes de maturité</u>	
troncs, n (%)	16 (84%)
capillaires, n (%)	14 (74%)
flux, n (%)	12 (63%)

Nous recensons plus de méduses dans les groupes résolutifs et d'indistincts dans les groupes résistants au traitement d'attaque, d'entretien, et après un an de traitement. En présence de critères d'activité initialement, les patients étaient plus souvent résolutifs ultérieurement. Concernant les signes de maturité induits par le traitement, les patients étaient plus souvent résistants en cas de persistance des capillaires et flux (Tableau 4).

Tableau 4: Comparatif des caractéristiques morphologiques en OCT-A selon la réponse thérapeutique en OCT-SD.

	<u>M4</u>			<u>M8</u>			<u>M12</u>		
	<u>Résolutifs</u>	<u>Résistants</u>	<u>P</u>	<u>Résolutifs</u>	<u>Résistants</u>	<u>p</u>	<u>Résolutifs</u>	<u>Résistants</u>	<u>p</u>
	9 (47%)	10 (53%)		10 (56%)	8 (44%)		3 (33%)	6 (67%)	
<u>Motifs</u>			0,85			0,36			0,5
méduses, n (%)	4 (44%)	3 (30%)		5 (50%)	1 (12%)		2 (67%)	1 (17%)	
glomérules, n (%)	3 (33%)	3 (30%)		3 (30%)	3 (38%)		1 (33%)	3 (50%)	
indistincts, n (%)	2 (22%)	4 (40%)		2 (20%)	4 (50%)		0 ( <b>0%</b> )	2 (33%)	
<u>Critères d'activité</u>									
arborisations, n (%)	8 (89%)	6 (60%)	0,3	9 (90%)	4 (50%)	0,1	3 ( <b>100%</b> )	4 (67%)	0,5
anastomoses, n (%)	9 ( <b>100%</b> )	9 (90%)	1	10 ( <b>100%</b> )	7 (88%)	0,4	3 ( <b>100%</b> )	6 ( <b>100%</b> )	1
arcade, n (%)	5 (56%)	2 (20%)	0,1	6 (60%)	1 (13%)	0,06	2 (67%)	0 ( <b>0%</b> )	0,08
halo, n (%)	3 (33%)	2 (20%)	0,6	4 (40%)	1 (13%)	0,3	3 ( <b>100%</b> )	0 ( <b>0%</b> )	<b>0,01</b>
<u>Signes de maturité</u>									
troncs, n (%)	8 (89%)	8 (80%)	1	9 (90%)	6 (75%)	0,5	3 ( <b>100%</b> )	6 ( <b>100%</b> )	1
capillaires, n (%)	4 (44%)	10 ( <b>100%</b> )	<b>0,01</b>	6 (60%)	7 (88%)	0,3	1 (33%)	6 ( <b>100%</b> )	0,08
flux, n (%)	3 (33%)	9 (90%)	<b>0,02</b>	5 (50%)	6 (75%)	0,3	1 (33%)	5 (83%)	0,2

Tableau 5: Comparatif de la réponse thérapeutique en OCT-SD selon les caractéristiques morphologiques en OCT-A.

	<u>Motifs</u>			<u>Critères d'activité</u>				<u>Signes de maturité</u>		
	méduses	glomérules	indistincts	arborisations	anastomoses	Arcade	Halo	Troncs	capillaires	Flux
<u>M4</u>										
Résolutifs	4 (57%)	3 (50%)	2 (33%)	8 (57%)	9 (50%)	5 (71%)	3 (60%)	8 (50%)	4 (29%)	3 (25%)
Résistants	3 (43%)	3 (50%)	4 (67%)	6 (43%)	9 (50%)	2 (29%)	2 (40%)	8 (50%)	10 (71%)	9 (75%)
p	0,85			0,3	1	0,1	0,6	1	<b>0,01</b>	<b>0,02</b>
<u>M8</u>										
Résolutifs	5 (83%)	3 (50%)	2 (33%)	9 (69%)	10 (59%)	6 (86%)	4 (80%)	9 (60%)	6 (46%)	5 (45%)
Résistants	1 (17%)	3 (50%)	4 (67%)	4 (31%)	7 (41%)	1 (14%)	1 (20%)	6 (40%)	7 (54%)	6 (55%)
p	0,36			0,1	0,4	0,06	0,3	0,5	0,3	0,3
<u>M12</u>										
Résolutifs	2 (67%)	1 (25%)	0 ( <b>0%</b> )	3 (43%)	3 (33%)	2 ( <b>100%</b> )	3( <b>100%</b> )	3 (33%)	1 (14%)	1 (17%)
Résistants	1 (33%)	3 (75%)	2 (100%)	4 (57%)	6 (67%)	0 ( <b>0%</b> )	0 ( <b>0%</b> )	6 (67%)	6 (86%)	5 (83%)
p	0,5			0,5	1	0,08	<b>0,01</b>	1	0,08	0,2



## 2. Motifs

Les groupes résolutifs étaient constitués à M4 de 44% de méduses, 33% de glomérules, 22% d'indistincts ( $p=0.85$ ), à M8 de 50% de méduses, 30% de glomérules, 20% d'indistincts ( $p=0.36$ ), à M12 de 67% de méduses, 33% de glomérules, 0% d'indistincts ( $p=0.5$ ). Les résistants étaient composés à M4 de 30% de méduses, 30% de glomérules, 40% d'indistincts ( $p=0.85$ ), à M8 de 12% de méduses, 38% de glomérules, 50% d'indistincts ( $p=0.36$ ), à M12 de 17% de méduses 50% de glomérules 33% d'indistinct ( $p=0.5$ ) (Tableau 4, figure21).

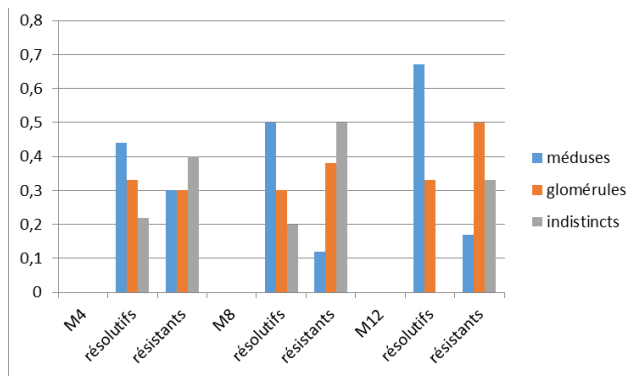


Figure 21: Répartition des motifs en fonction de la réponse thérapeutique.

Réciproquement, le groupe méduse comportait 57% de résolutifs et 43% de résistants à M4, 83% de résolutifs et 17% de résistants à M8, 67% de résolutifs et 33% de résistants à M12. Le groupe indistinct comprenait 33% de résolutifs et 67% de résistants à M4 et M8, et 100% de résistants à M12. Le groupe glomérule contenait 50% de résolutifs et 50% de résistants à M4 et M8, 75% de résolutifs et 25% de résistants à M12 (Tableau 5, figure 22).

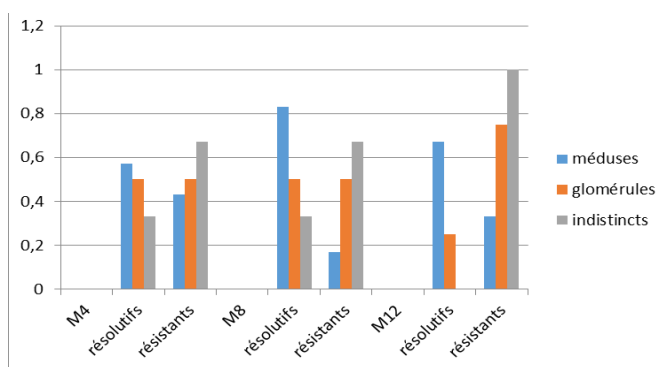


Figure 22: Comparaison de la réponse thérapeutique en fonction des motifs.

Nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative pour les motifs entre les groupes résolutifs et résistants au traitement d'attaque, d'entretien, et à un an de traitement. ( $p=0.85, 0.36, 0.5$ ). Nous observons à chaque étape du traitement davantage de méduses dans les groupes résolutifs et d'indistincts dans les groupes résistants.

### 3. Critères d'activité

Nous observons des arborisations chez 89%, 90%, 100%, des patients résolutifs, contre 60%, 50%, 67%, des patients résistants à M4, M8, M12. Nous identifions une arcade chez 56%, 60%, 67%, des cas résolutifs, contre 20%, 13%, et 0% des cas résistants à M4, M8, M12. Nous distinguons un halo chez 33%, 40%, 100%, des cas résolutifs contre 60%, 50%, 67%, des cas résistants à M4, M8, M12 (Tableau 4, figure 23).

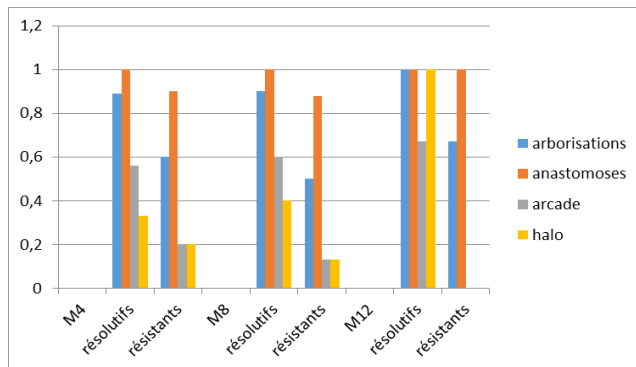


Figure 23: Répartition des critères d'activité en fonction de la réponse thérapeutique.

En présence d'arborisations, les patients étaient résolutifs dans 57%, 69%, 43% des cas, et résistants dans 43%, 31%, 57% des cas, à M4, M8, M12. En présence d'une arcade, les patients étaient résolutifs dans 71%, 86%, 100% des cas, et résistants dans 29%, 14%, 0% des cas à M4, M8, M12. En présence d'un halo, il s'agissait de cas résolutifs dans 60%, 80%, 100% des cas, et résistants dans 40%, 20%, 0% des cas à M4, M8, M12 (Tableau 5, figure24).

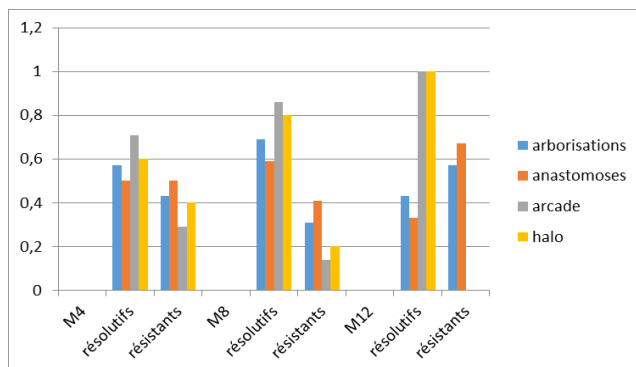


Figure 24: Comparaison de la réponse thérapeutique en fonction des critères d'activité.

Nous observons une association statistiquement significative entre le halo et le groupe répondeur après un an de traitement ( $p=0.01$ ), et presque significative entre l'arcade et le groupe répondeur au traitement d'entretien ( $p=0.06$ ) et après un an de traitement ( $p=0.08$ ).

## 4. Signes de maturité

Nous observons la persistance des troncs dans 89%, 90%, 100% des patients résolutifs, mais aussi dans 80%, 75%, 100% des patients résistants à M4, M8, M12. Nous retrouvons des capillaires chez 44%, 60%, 33% des cas résolutifs, contre 100%, 88%, 100% des cas résistants à M4, M8, M12. De même, nous identifions du flux dans 33%, 50%, 33% des cas résolutifs, contre 90%, 75%, 83% des cas résistants à M4, M8, M12 (Tableau 4, figure25).

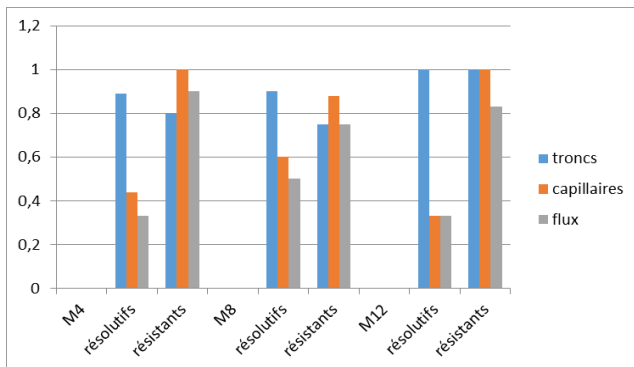


Figure 25: Répartition des signes de maturité en fonction de la réponse thérapeutique.

En cas de persistance des troncs, les patients étaient résolutifs dans 50%, 60%, 33%, et résistants dans 50%, 40%, 67% des cas, à M4, M8, M12. A l'inverse, en cas de persistance des capillaires, il s'agissait de cas résolutifs dans 29%, 46%, 14%, et résistants dans 71%, 54%, 86% des cas à M4, M8, M12. De même, en cas de persistance du flux, il s'agissait de cas résolutifs dans 25%, 45%, 17%, résistants dans 75%, 55%, 83% des cas à M4, M8, M12 (Tableau 5, figure 26).

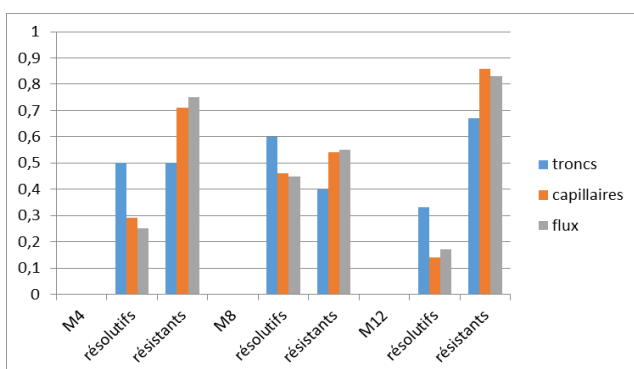


Figure 26: Comparaison de la réponse thérapeutique en fonction des signes de maturité.

Nous observons une association statistiquement significative entre la persistance des capillaires et du flux et le groupe résistants au traitement d'attaque ( $p=0.01$  et  $0.02$ ).

## **5. Tendances et différences statistiquement significatives**

Nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative pour les motifs entre les groupes résolutifs et résistants au traitement d'attaque, d'entretien, et à un an de traitement. ( $p=0.85, 0.36, 0.5$ ). Nous observions à chaque étape du traitement davantage de méduses dans les groupes résolutifs et d'indistincts dans les groupes résistants. Le groupe répondeur après un an de traitement ne comprenait aucun indistinct, et tous les indistincts restaient résistants.

Concernant les critères d'activité, nous observions une association statistiquement significative entre le halo et le groupe répondeur après un an de traitement ( $p=0.01$ ), et presque significative entre l'arcade et le groupe répondeur au traitement d'entretien ( $p=0.06$ ) et après un an de traitement ( $p=0.08$ ). La prévalence des anastomoses différait peu entre les 2 groupes à chacune des 3 étapes du traitement. Les prévalences initiales des arcades et du halo étaient plus élevées chez les répondeurs par rapport aux résistants au traitement d'attaque, d'entretien, et à un an de traitement. Nous observions initialement un halo chez tous les patients résolutifs, et un halo ou arcade chez aucun des patients résistants après un an de traitement. En présence d'une arcade ou halo initialement, les patients étaient tous résolutifs, aucun patient n'était résistant après un an de traitement.

Concernant les signes de maturité, nous observions une association statistiquement significative entre la persistance des capillaires et du flux et le groupe résistant au traitement d'attaque ( $p=0.01$  et  $0.02$ ). La persistance des troncs différait peu entre les 2 groupes à chacune des 3 étapes du traitement. La persistance initiale des capillaires et du flux était plus élevée chez les résistants par rapport aux répondeurs au traitement d'attaque, d'entretien, et à un an de traitement. Nous observions des troncs chez tous les patients qu'ils soient répondeurs ou résistants à un an de traitement. Nous retrouvions des capillaires chez tous les patients résistants au traitement d'attaque et à une année de traitement.

Nous retrouvons une différence statistiquement significative pour le nombre d'injections à la fin de la première année de traitement entre les groupes résolutifs et résistants au traitement d'attaque ( $p<0.001$ ).

## **6. Taux et coefficient de concordance**

Le taux de concordance était de 78.90% pour l'analyse des motifs à J0, oscillait entre 63.10% et 84.20% pour les critères d'activité à J0, et variait entre 78.90 et 94.70% pour les signes de maturité à M4.

Le coefficient de concordance Kappa de Cohen était de 0.84 pour l'analyse des motifs à J0, oscillait entre 0.23 et 0.32 pour les critères d'activité à J0, et 0.37 à 0.88 pour les signes de maturité à M4.

Ce coefficient signifiait un accord presque parfait entre les deux lectrices pour les motifs, faible pour les critères d'activité, et modéré pour les signes de maturité (Tableau 6).

Tableau 6: Taux de concordance et coefficient de concordance Kappa de Cohen.

	Kappa de Cohen [IC95%]	Taux de concordance
<u>Motif</u>	0,84 [0,56-1,00]	78,90%
<u>Critères d'activité</u>		
Arborisations	0,24 [0,00-0,66]	63,10%
Anastomoses	NC	84,20%
Arcade	0,32 [0,06-0,66]	63,10%
Halo	0,23 [0,00-0,58]	63,10%
<u>Signes de maturité</u>		
Troncs	0,77 [0,35-1,00]	94,70%
capillaires	0,37 [0,00-0,86]	78,90%
Flux	0,88 [0,66-1,00]	94,70%

## 7. Description de cas

Présentation d'un cas de méduse (figure 27), de glomérule (figure 28), d'indistinct (figure 29).  
Toutes ces photos sont issues du service d'ophtalmologie du CHU d'Amiens.

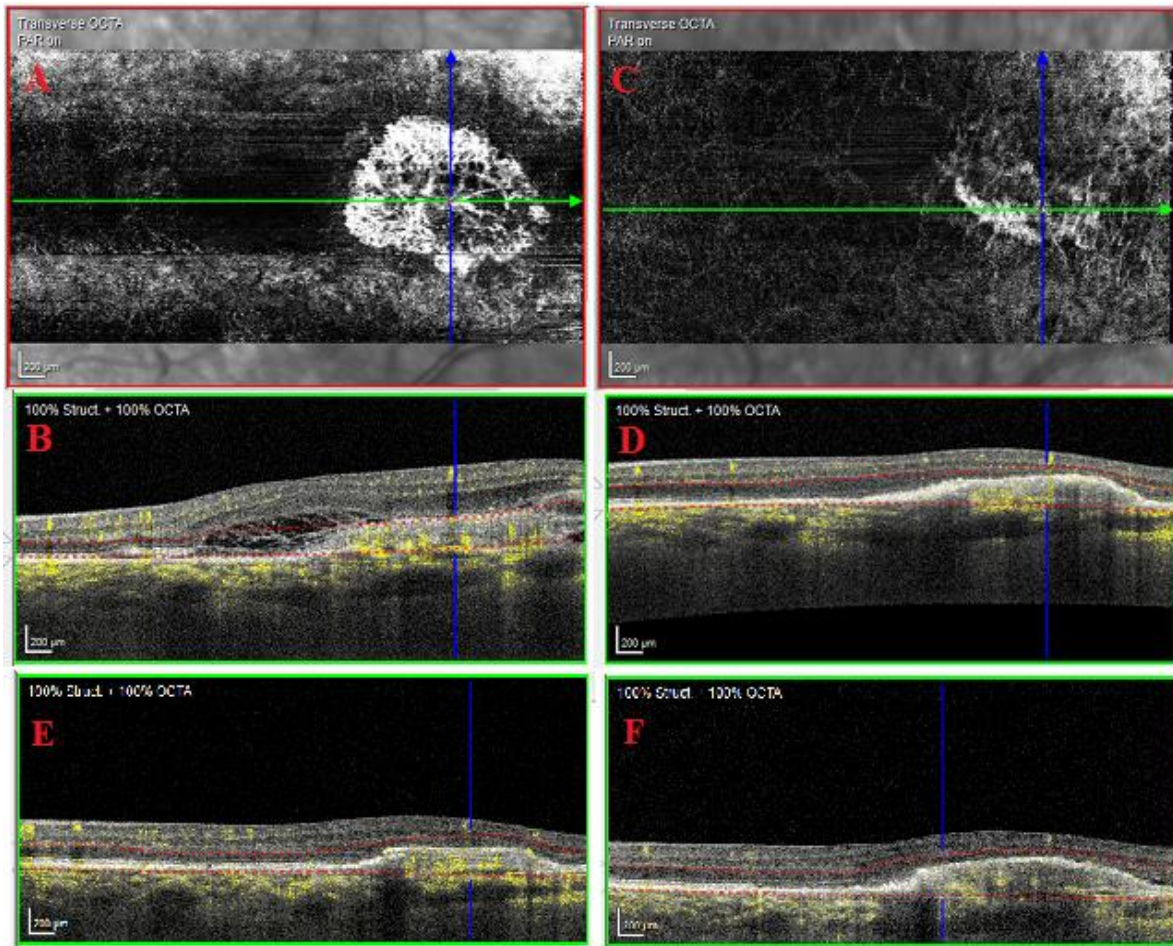


Figure 27: Motif de **méduse**, actif puis quiescent, résolutif sans signes exsudatifs persistants.  
Clichés du service d'ophtalmologie du CHU d'Amiens.

A: C-scan d'OCT-A à J0: actif    B: B-scan d'OCT-A à J0: exsudatif

réseau radiaire tortueux, à flux élevé, issu d'un vaisseau nourricier central, de trajectoire multidirectionnelle, avec des ramifications dans toutes les directions à partir du centre de la lésion, et terminaison par de fines branches denses, et une arcade anastomotique périphérique.

C: C-scan d'OCT-A à M4: inactif    D: B-scan d'OCT-A à M4: non exsudatif

perte et disparition des petits capillaires périphériques, persistance et dilatation des larges troncs centraux, diminution des dimensions et de la densité des petites branches, augmentation du débit et du diamètre des gros troncs.

E: OCT-SD à M8: non exsudatif    F: OCT-SD à M12: non exsudatif



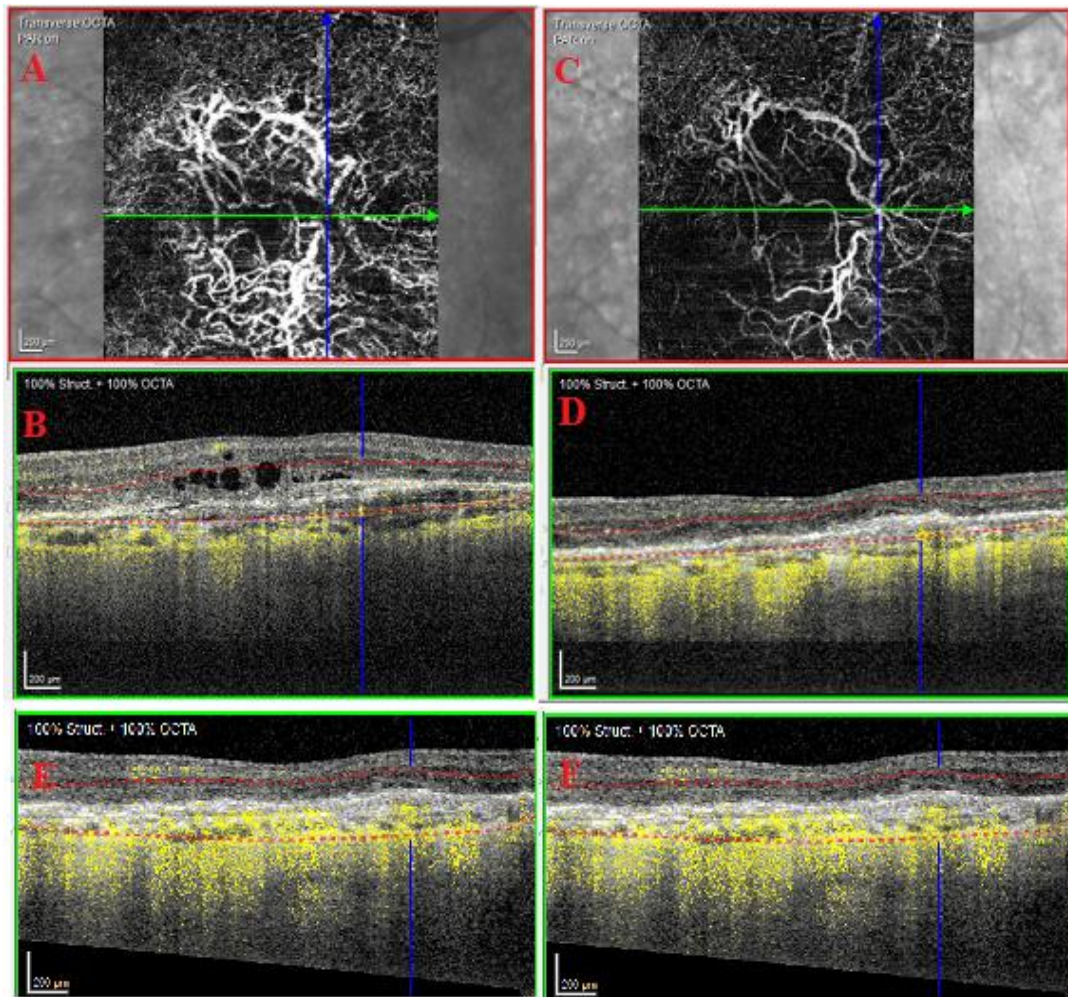


Figure 28: Motif de **glomérule**, actif puis quiescent, résolutif sans signes exsudatifs persistant  
Clichés du service d'ophtalmologie du CHU d'Amiens.

A: C-scan d'OCT-A à J0: actif    B: B-scan d'OCT-A à J0: exsudatif

réseau radiaire tortueux, à flux élevé, issu d'un vaisseau nourricier périphérique, de trajectoire unidirectionnelle, avec des ramifications dans une seule direction à partir du côté de la lésion, et terminaison par de fines branches denses, et une arcade anastomotique périphérique.

A: C-scan d'OCT-A à M4: inactif    B: B-scan d'OCT-A à M4: non exsudatif

raréfaction des multiples minuscules capillaires périphériques, dilatation des gros troncs, disparition des arborisations et ramifications, anastomoses et boucles, terminaisons et arcades.

E: OCT-SD à M8: non exsudatif    F: OCT-SD à M12: non exsudatif

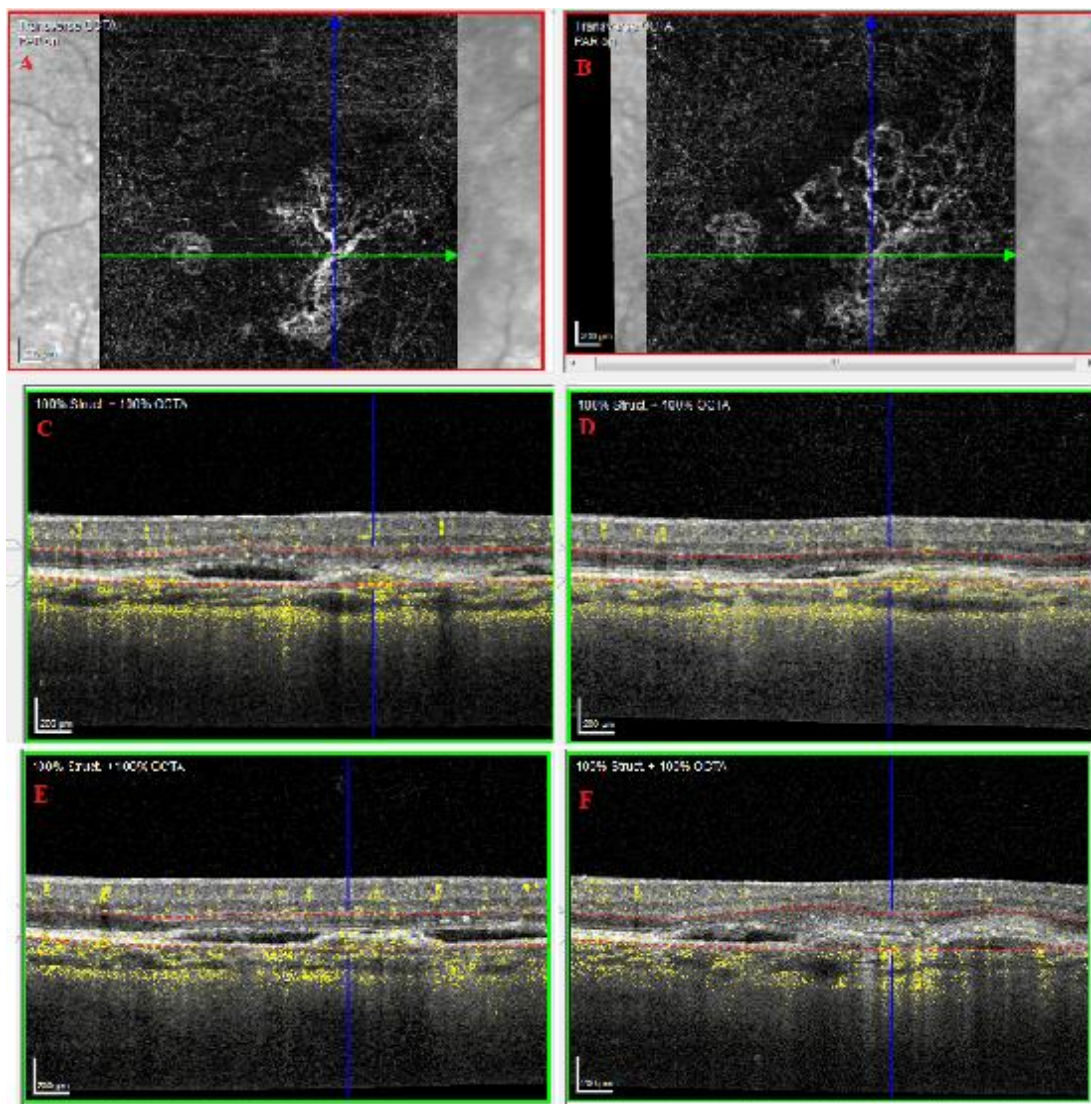


Figure 29: Motif **indistinct**, actif puis résistant, avec signes exsudatifs persistants.  
Clichés du service d'ophtalmologie du CHU d'Amiens.

A: C-scan d'OCT-A à J0: actif    B: B-scan d'OCT-A à J0: exsudatif

Réseau radiaire tortueux, à flux élevé, sans tronc nourricier, avec ramifications.

C: C-scan d'OCT-A à M4: actif    D: B-scan d'OCT-A à M4: exsudatif

E: OCT-SD à M8: exsudatif    F: OCT-SD à M12: exsudatif



### **III. DISCUSSION**

Plusieurs études ont analysé la réponse thérapeutique au traitement antiangiogénique en OCT-A (Tableau 7) [99,103–109]. Certaines ont évalué des critères quantitatifs objectifs (surface, taille, signal, débit, flux, densité de jonction, quantité de ramification, fraction perfusée..) [97,113–121]. D'autres ont étudié des critères qualitatifs (structure, forme, lacunarité, complexité, hétérogénéité..) [110–112]. Dans notre étude, nous évaluons des critères qualitatifs car notre appareil ne disposait pas d'outils quantitatifs de suivi évolutif comparatif.

Tableau 7: Caractéristiques des études portant sur analyse morphologique et réponse thérapeutique

<u>Auteurs</u>	<u>Année</u>	<u>Revue</u>	<u>Recueil</u>	<u>Patients</u>	<u>Effectif</u>	<u>Durée du suivi</u>
<u>Caractéristiques morphologiques</u>						
Coscas G.	2015	RETINA	Prospectif	Mixte	80 yeux	3 mois
Coscas F.	2018	BJO	Rétrospectif	Traités	126yeux	4 mois
Kuehlewein	2015	AJO	Prospectif	Traités	33 yeux	J0, 2, 3 mois
Kuehlewein	2015	NPG	Rétrospectif	Traité	1 œil	J0, 2, 3 mois
<u>Suivi morphologique à court terme en OCT-A</u>						
Coscas G.	2015	KARGER	Prospectif	Traité	1 œil	4 semaines après la 1e IVT
Kuehlewein	2015	NPG	Rétrospectif	Traité	1 œil	2, 4 semaines après la 2e IVT
Huang	2015	RETINA	Rétrospectif	Naïf	1 œil	2, 4, 6 semaines
Chen	2016	HJO	Prospectif	Naïf	17 yeux	1 jour, 1 mois
Marques	2016	KARGER	Prospectif	Mixte	10 yeux	1 heure, 1 semaine, 1 mois
Lumbroso	2015	RETINA	Prospectif	Naïfs	5 yeux	7 à 10 jours, 12 à 18 jours, 30 jours
Lumbroso	2016	KARGER	Prospectif	Naïfs	7 yeux	6 à 12 jours, 20 à 50 jours
<u>Suivi thérapeutique à long terme en OCT-SD</u>						
Bae	2019	NPG	Rétrospectif	Naïfs	134yeux	3, 6, 12, 24 mois
Miere	2018	HJO	Prospectif	Mixte	25 yeux	1, 2, 3 mois
Miere	2015	RETINA	Prospectif	Mixte	49 yeux	>1an
Roberts	2016	RETINA	Prospectif	Traités	25 yeux	>1an
Miere	2017	RETINA	Rétrospective	Mixte	17 yeux	>6 mois
Faes	2019	BMJ	Rétrospectif	Mixte	40 yeux	>1an
Liang	2016	RETINA	Rétrospectif	Mixte	45 yeux	3mois

L'intérêt de notre travail résidait dans la durée de suivi prolongée tout au long de la première année de traitement. Plusieurs études ont étudié l'OCT-A à court terme sans le corrélérer au suivi à long terme en OCT-SD. Peu d'études ont étudié si le motif en OCT-A pouvait être prédictif du profil évolutif des signes exsudatifs en OCT-SD à long terme sur toute une année.

Nous recherchons si les caractéristiques morphologiques en OCT-A pouvaient constituer des facteurs pronostiques de la réponse thérapeutique en OCT-SD des néovaisseaux actifs et naïfs. L'analyse était réalisée à plusieurs étapes, après traitement d'attaque, d'entretien, à la fin de la première année, et pour plusieurs paramètres, les motifs, critères d'activité, signes de maturité

## **1. Motifs**

Nous ne retrouvons pas d'association statistiquement significative entre le motif et les groupes résistants ou résolutifs, au traitement d'attaque, au traitement d'entretien, et à la fin de la première année de traitement, sur nos yeux naïfs. De même, Kuehlewein et al. n'ont pas non plus retrouvé d'association statistiquement significative entre le motif et les signes exsudatifs au cours du traitement d'entretien de leurs yeux traités. [97]

Dans notre étude portant sur des yeux naïfs, le motif le plus fréquent était les méduses (37%), avec davantage de méduses dans les groupes résolutifs à M4, M8, M12 (44%, 50%, 67%), davantage d'indistincts dans les groupes résistants à M4, M8, M12 (40%, 50%, 33%). Dans les yeux suivis après 1 an de traitement, les indistincts étaient résistants dans 100% des cas. Dans celle de Kuehlewein et al. [97] portant sur des yeux traités, le motif le plus fréquent était les méduses (54%), avec davantage de méduses dans le groupe non exsudatif (81%), davantage d'indistincts dans le groupe exsudatif (36%). Dans ces yeux en cours de traitement, les indistincts étaient exsudatifs dans 100% des cas.

Les motifs de méduse et glomérule comportent tous un tronc dilaté, central pour la méduse, latéral pour le glomérule. Selon Jia et al. [113] ces troncs dilatés et donc ces motifs structurés, organisés, élaborés, apparaîtraient à un stade avancé et correspondraient à des néovaisseaux traités, injectés, inactivés. Le motif de méduse était pourtant le plus fréquent sur l'ensemble de nos patients naïfs non traités, mais aussi le plus fréquent dans les groupes résolutifs inactivés. Nous recensons davantage de méduses que d'indistincts sur l'ensemble de nos patients actifs exsudatifs, avec plus de méduse et de glomérule dans les groupes résolutifs, et plus d'indistincts dans les groupes résistants, au traitement d'attaque, au traitement d'entretien, et à la fin de la première année de traitement.

## **2. Critères d'activité**

Nous retrouvons une association statistiquement significative pour les critères d'activité, entre la présence des arcades ou du halo et la réponse au traitement d'entretien. Nous étudions le profil évolutif et retrouvons une association entre les arcades, le halo, et le groupe résolutif sur nos yeux naïfs. Coscas G. et F. et al. étudiaient le caractère actif et trouvaient une association entre les arcades, les arborisations, et le groupe exsudatif sur des yeux traités [102,144].

Dans notre étude portant sur le profil évolutif et sur des yeux naïfs, les critères d'activité associés aux groupes résolutifs étaient les arcades et le halo. Nous étudions l'évolution et l'inactivation sous traitement, et retrouvons une association significative pour le halo, presque significative pour l'arcade, non significative pour les arborisations. Les yeux présentant une arcade ou un halo initialement étaient résolutifs dans 100% des cas après 1 an.

Dans celles de Coscas et al. [102,144] portant sur le caractère actif et sur des yeux traités, les critères corrélés aux groupes exsudatifs étaient les arcades et les arborisations. Ils étudiaient l'exsudation et l'indication de traitement, et trouvaient une association statistiquement significative pour les arborisations et l'arcade, mais non significative pour le halo.

Dans notre étude et celles de Coscas et al. [102,144], les critères d'activité les plus fréquents étaient les arborisations et anastomoses, mais les plus pertinents étaient les arborisations et arcades. Dans notre étude, les arborisations et anastomoses étaient les plus observées, tandis que les arborisations et arcades étaient les plus associées aux groupes résolutifs sur nos yeux naïfs. Dans leurs études, les arborisations et anastomoses étaient les plus observées, mais les arborisations et arcades étaient les mieux corrélées aux signes exsudatifs sur des yeux traités.

Ils étudiaient le caractère actif mais pas le profil évolutif à long terme, analysaient des yeux naïfs et traités, et menaient une évaluation combinée des critères, la présence de trois des cinq critères était requise pour définir le caractère actif. Les différences entre nos populations et nos critères peuvent expliquer les différences entre nos résultats. Les arcades et arborisations seraient des indices du caractère actif des yeux traités, les arcades et le halo seraient prédictifs du profil évolutif des yeux naïfs. Nous n'avons pas trouvé de différence pour les arborisations sur le profil évolutif des yeux naïfs, sans exclure cette possibilité sur des yeux traités. Ainsi, ces critères d'activité, prédictifs du caractère actif, seraient aussi des facteurs d'efficacité du traitement, prédictifs du profil évolutif et de la réponse au traitement d'entretien à long terme.

### **3. Signes de maturité**

Nous retrouvons une association statistiquement significative pour les signes de maturité, entre la persistance des capillaires ou du flux et la résistance au traitement d'attaque. Nous notons la persistance de troncs chez tous nos patients, résolutifs et résistants, et des capillaires et du flux dans la quasi-totalité des résistants mais aussi une forte quantité de résolutifs. Coscas [104], Kuehlewein [114], Lumbroso [106,107], Marques [108], Huang [119], ont tous observé la perte des petits capillaires périphériques et la persistance des gros troncs centraux malgré le traitement. Contrairement à l'angiogenèse ou récurrence des petites branches périphériques qui est VEGF dépendante, l'artériogenèse ou remodelage des gros troncs centraux est PDGF dépendante, et donc résistante au traitement anti-VEGF.

Lumbroso et al. ont montré que l'effet des anti-VEGF augmente sur 2 semaines puis régresse à 4 semaines, la durée du cycle étant de 2 mois et le pic de récurrence à 1 mois [106,107]. Ils ont constaté que la raréfaction capillaire est maximale à 2 semaines, suivie de leur réapparition à 4 semaines. Dans notre étude, la persistance des capillaires chez des cas résolutifs n'excluait pas leur régression initiale mais reflétait leur réapparition ultérieure, souvent déjà présente en OCT-A à 1 mois. Cette réponse modérée après IVT était due à la réalisation éloignée de l'OCT-A répété à intervalle identique par souci de comparabilité. En le répétant de façon plus rapprochée, à 2 et non 4 semaines, des changements différents pourraient être observés.

Lumbroso et al. [106,107] ont montré que la perte des capillaires à 2 semaines était suivie de leur repousse à 4 semaines. Ainsi, la persistance des capillaires en OCT-A à 1 mois reflète la précocité de la récurrence en OCT-A et non l'inefficacité des IVTs. Huang et al. [119] ont observé que la chute du débit à 2 semaines, était suivie de la récurrence du flux à 4 semaines en OCT-A, puis de la récurrence du fluide à 6 semaines en OCT-SD. Ainsi, la récurrence du flux en OCT-A précéderait celle du fluide en OCT-SD. Chen et al. [120] ont constaté que l'effet du traitement était plus marqué sur la surface néovasculaire en OCT-A par rapport à l'épaisseur maculaire en OCT-SD. Ainsi, la récurrence ressortirait plus en OCT-A qu'en OCT-SD.

Liang et al. [145] ont trouvé une corrélation statistiquement significative entre la visualisation du néovaisseau en OCT-A et son exsudation en OCT-SD. Seule la présence ou absence du néovaisseau et non son apparence en OCT-A serait corrélée à son activité en OCT. Selon Bae et al. [103] la disparition du néovaisseau en OCT-A serait associée à la non réapparition de l'exsudation et à l'arrêt des injections: la disparition du néovaisseau était visible dans 38% des yeux éligibles à l'arrêt du traitement et 0% des yeux nécessitant la poursuite du traitement.

#### **4. Etapes du traitement**

En 2015, Miere et al. [89] ont analysé motif et caractère actif via 2 groupes exsudatif ou non d'yeux naïfs et traités. Ils n'ont pas retrouvé d'association statistiquement significative entre le motif et le caractère actif exsudatif. L'OCT-A montrait la persistance de troncs inchangés bien perfusés dans la majorité des lésions injectées et inactivées au sein de cicatrices fibrosées. Nous notions la persistance de troncs chez tous nos patients résolutifs et résistants.

En 2017, Miere et al. [99] ont étudié motif et profil évolutif après traitement d'attaque d'yeux naïfs et traités. Ils ont retrouvé une association statistiquement significative entre le motif et le caractère non résolutif après traitement d'attaque, avec une corrélation entre motifs inchangés en OCT-A et signes exsudatifs inchangés en OCT-SD. Après traitement d'attaque, nous retrouvons une association statistiquement significative, pour les signes maturité mais pas les motifs, entre la persistance des capillaires ou du flux et la résistance au traitement d'attaque.

En 2018, Miere et al. [109] ont comparé critères d'activité et signes de maturité après traitement d'entretien d'yeux naïfs et traités. Le groupe naïf était soumis au traitement d'attaque, le groupe traité au traitement d'entretien selon le protocole Pro Re Nata (PRN). Ils n'ont pas trouvé de différence statistiquement significative entre le groupe naïf et traité. Ils ont constaté une prévalence plus élevée des critères d'activité dans le groupe naïf et des signes de maturité dans le groupe traité. A la fin du traitement d'entretien, nous retrouvons une association statistiquement significative, pour les critères d'activité mais pas pour les motifs, entre la présence des arcades ou du halo et la réponse au traitement d'entretien.

En 2019, Bae et al. [103] ont étudié motif et profil évolutif après traitement d'entretien d'yeux naïfs. Ils ont comparé deux groupes résolutifs ou non, éligibles ou non à l'arrêt du traitement d'entretien selon le protocole Treat And Extend (TAE). Ils ont retrouvé une association statistiquement significative entre le motif et le groupe non résolutif au traitement d'entretien, entre le motif fermé (anastomosé sur plus de 50 %) et la résistance au traitement d'entretien.

En 2016, Roberts et al. [105] ont étudié des yeux traités sur une durée prolongée avec un intervalle de traitement individualisé, et classés en 2 groupes de bons et mauvais répondeurs selon leur intervalle de traitement. Ils n'ont pas trouvé de différence significative entre les critères d'activité et le profil évolutif (bons et mauvais répondeurs), et ce quel que soit l'intervalle ou l'approche du traitement d'entretien (PRN vs TAE).

Dans la littérature, le motif serait prédictif du profil évolutif après traitement d'attaque selon Miere et al. [99] et traitement d'entretien selon Bae et al. [103]. Dans notre étude, les résultats relatifs au motif comme facteur prédictif du profil évolutif n'étaient pas statistiquement significatifs. Mais, les critères d'activité et la présence des arcades ou du halo étaient corrélés à la réponse au traitement d'entretien à long terme. De même, les signes de maturité et la persistance des capillaires ou du flux étaient corrélés à la résistance au traitement d'attaque.

Ainsi, ces paramètres seraient prédictifs du caractère actif mais aussi du profil évolutif. Ils seraient des facteurs pronostiques de la réponse au traitement, de l'intervalle de traitement, de la récurrence ou persistance de l'exsudation sous traitement, de l'arrêt ou non du traitement.

### **5. Acuité visuelle, épaisseur maculaire, nombre d'injections, durée de suivi**

Selon Miere et al. [109] l'évaluation de la réponse au traitement en OCT-A doit tenir compte de la durée d'évolution et du nombre d'injections influençant le degré de maturité, atténuant les critères d'activité, et modifiant les signes d'efficacité du traitement. Roberts et al. [105] n'ont pas retrouvé de corrélation entre l'intervalle et le nombre d'injection et les critères d'activité. Selon Coscas et al. [144] les critères d'activité justifient l'indication du traitement. Selon Faes et al. [146] les signes de maturité résultent de l'exposition au traitement.

Nous retrouvons une différence statistiquement significative pour le nombre d'injections à la fin de la première année de traitement entre les groupes résolutifs et résistants au traitement d'attaque. Les patients résistants au traitement d'induction présentaient un nombre d'injection significativement plus élevé sur la première année. La résistance au traitement d'attaque serait prédictive de la résistance au traitement d'entretien et de la répétition des injections.

Nous retrouvons une différence statistiquement significative pour l'acuité visuelle entre les groupes résolutifs et résistants à la fin de la première année de traitement. Les cas résistants présentaient une acuité visuelle finale plus basse mais aussi une épaisseur maculaire initiale plus élevée associée à des altérations rétinienne empêchant d'une part la récupération fonctionnelle de la vision par destruction des photorécepteurs, et d'autre part la résorption anatomique de l'exsudation par altération de la fonction pompe de l'épithélium pigmentaire. L'identification du néovaisseau n'était parfois possible qu'après injections permettant la régression du décollement de l'épithélium pigmentaire et la visualisation du tronc vasculaire.

## **6. Taux de concordance**

Concernant l'analyse du critère de jugement principal, le taux de concordance était de 78% dans l'étude de Coscas et al. [144], avec un taux de concordance de 95.9% et un coefficient de concordance de 0.91 dans celle de Miere et al. [89]. Nos chiffres étaient comparables avec un taux de concordance de 78.9% coefficient de concordance de 0.84 pour l'analyse des motifs.

## **7. Taux de faux positifs et négatifs**

Nous ne distinguons pas néovaisseaux de type I ou II. Or, les néovaisseaux de type II pré-épithéliaux seraient plus facilement détectés en OCT-A selon Yeo [147], et plus facilement traités par IVT selon Coscas [104]. Selon Suzuki [148] et Nakano [121], les néovaisseaux de type I rétro-épithéliaux seraient plus résistants car plus difficilement atteints par le traitement.

Nous recensons deux faux négatifs, visibles en OCT-SD mais pas en OCT-A, l'un lié à un décollement de l'épithélium pigmentaire avec artefact de segmentation, l'autre à une fibrose sous rétinienne avec artefact d'atténuation. L'identification du néovaisseau a été faite après les injections ayant permis la régression du décollement de l'épithélium pigmentaire et la visualisation du tronc vasculaire.

Nous retrouvons également deux faux positifs, visibles en OCT-A mais pas en OCT-SD, qui résultaient d'un artefact de projection sans signe d'exsudation en OCT-SD. Et un cas de faux positif, actif en OCT-A mais non exsudatif en OCT-SD, qui serait expliqué par la précocité de l'OCT-A, la récurrence du flux en OCT-A précéderait celle du fluide en OCT-SD.

La détection des arborisations avant l'exsudation permettrait de répéter les injections avant toute altération supplémentaire de l'architecture maculaire et donc de l'acuité visuelle. La baisse d'acuité étant un signe tardif d'activité, actuellement nous traitons tout signe exsudatif en OCT-SD, nous pourrions de même traiter tout motif actif en OCT-A.

## **8. Limites de l'étude**

Les changements après traitement n'étaient étudiés que par de petites séries de cas toutes de faible effectif (tableau 8). Les limites de notre travail sont le taux de perdus de vue, le petit effectif, la courte durée, le caractère rétrospectif et descriptif, l'analyse de critères qualitatifs et subjectifs, et l'analyse restrictive de néovaisseaux actifs et naïfs.

Bien qu'il s'agisse d'une étude monocentrique, donc de patients potentiellement non représentatifs de la population, en raison du recrutement purement hospitalier, leurs caractéristiques démographiques étaient comparables à ceux de la littérature et les critères d'inclusion et exclusion correspondaient aux indications reconnues des injections.

Le faible nombre de patients s'explique par la courte durée du suivi, le taux de perdus de vue, l'inclusion restrictive des néovaisseaux naïfs, la sous-utilisation de l'OCT-A dans le service. L'inclusion restrictive des néovaisseaux naïfs visait à limiter les différences d'interprétation entre les cas d'apparition ou de réactivation à partir du tronc, ainsi que les facteurs de confusion liés au schéma, au rythme, à la molécule du traitement précédent. La sous-utilisation de l'OCT-A s'explique par le manque d'habitude, d'expérience, et de connaissances des praticiens concernant cet examen récent, les critères étant peu connus et les médecins peu formés. L'OCT-A ayant peu de points communs avec la sémiologie de l'angiographie classique, l'analyse des images nécessite un apprentissage indispensable.

Lors de l'acquisition, la fixation et coopération étaient parfois difficiles à obtenir en pratique. La segmentation et délimitation manuelle, jamais parfaitement superposables à la référence et comparables d'un patient à l'autre, étaient aussi source de manque de précision. La localisation et les dimensions de la fenêtre de visualisation variaient selon le siège et la taille de la lésion, et limitaient aussi les comparaisons. L'identification du signal du flux dépendait de la fenêtre d'acquisition, de l'intervalle de segmentation, de la limite de saturation, du seuil de détection, et du pouvoir de résolution.

Lors de l'interprétation, les logiciels de suppression des artefacts permettaient de limiter les erreurs. Mais l'absence d'analyse objective quantitative pose problème, le risque d'évaluation subjective des caractéristiques qualitatives était limité par la présence de deux lectrices expérimentées interrogées en aveugle. Les limites de l'étude sont liées à l'appareil d'OCT-A en lui-même, à l'absence d'outils quantitatifs de suivi évolutif en mode comparatif du Spectralis d'Heidelberg.



L'ancienneté de la baisse d'acuité étant difficile à déterminer chez des sujets âgés à la vision parfois diminuée par la cataracte, nous n'avons pas choisi d'évaluer la durée d'évolution et le délai d'instauration du traitement. Un délai de consultation retardé permettrait une meilleure visibilité des lacis, tandis qu'une durée d'exsudation prolongée provoquerait des altérations architecturales marquées gênant la segmentation des plexus et la visualisation du flux.

Dans les cas où aucun changement n'a été induit par le traitement, il est nécessaire de modifier le schéma, le rythme, et la molécule de traitement, avant de conclure à son inefficacité. La variabilité d'efficacité pourrait être expliquée par le schéma de traitement, le délai et la durée du traitement d'attaque et d'entretien, le choix de la molécule, le changement de molécule en cours du traitement, les modalités de décroissance et surveillance après traitement. L'impact de l'antécédent de traitement sur le taux de récurrence et la performance du retraitement n'ont pas été analysés. La courte durée de suivi a pu sous-estimer les changements liés au traitement chez les répondeurs tardifs par exemple.

Le double aveugle et la relecture indépendante en cas de discordance permettaient de limiter le biais de classement du critère de jugement qualitatif. Mais l'absence de tirage au sort n'évitait pas le biais de recrutement purement hospitalier, et l'absence de groupe contrôle n'équilibrait pas les facteurs de confusion. Les biais de sélection lié aux ratés de Query, d'attrition lié aux perdus de vue, et de mesure manuelle n'étaient pas non plus pris en charge.

Au faible niveau de preuve scientifique lié au caractère rétrospectif et descriptif, s'ajoute un manque de puissance statistique, lié au faible effectif et la courte durée de suivi, pouvant expliquer la non significativité de certains résultats. La pandémie de Covid a joué un rôle clé sur le taux de perdus de vue et ainsi limité la significativité des résultats de notre étude. Des études prospectives comparatives contrôlées randomisées supplémentaires sont nécessaires.

Tableau 8 : Effectifs des études portant exclusivement sur des néovaisseaux naifs.

<u>Auteur</u>	<u>Année</u>	<u>Effectif</u>	<u>Auteur</u>	<u>Année</u>	<u>Effectif</u>
Coscas	2015	1	Takeuchi	2018	15
Huang	2015	1	Chen	2016	17
Jung	2016	1	Miere	2015	18
Jia	2014	5	Capuano	2017	19
Lumbroso	2015	5	Gharbiya	2014	21
Muakkassa	2015	6	Carnevali	2016	22
Torrecillas	2017	6	Miere	2018	25
Lumbroso	2016	7	Faatz	2019	28
Querques	2013	11	Lindner	2016	31
Carnevali	2018	15	Farecki	2017	39
Mastropasqua	2016	15	Nakano	2019	60

## **IV. CONCLUSION**

Le diagnostic d'un néovaisseau choroïdien passe par un examen invasif et risqué, et débouche sur un traitement répétitif et prolongé, ainsi il est essentiel d'éviter les diagnostics incorrects.

L'OCT-A permettrait de calculer la durée du cycle, l'intervalle de récurrence de chaque patient, de guider un traitement individualisé personnalisé et non pas mensuel prolongé, à un rythme individuel spécifique et non par injections mensuelles systématiques afin de limiter l'atrophie. Il permettrait le traitement précoce proactif des récurrences infracliniques évitant d'autres cicatrices, et le traitement précis sélectif excluant les néovaisseaux chroniques fibrotiques protégeant de l'atrophie. Comme le TAE, devenu la référence du protocole thérapeutique, l'OCT-A pourrait devenir la référence en terme de méthode diagnostique. Il pourrait poser l'indication du traitement, guider l'extension de l'intervalle de traitement. Il permettrait de détecter les récurrences, différencier les cicatrices, éviter un traitement excessif, se limiter à un rythme suffisant, afin de protéger des séquelles fibrotiques ou atrophiques.

L'objectif serait d'établir un score prédictif utilisant des outils de suivi évolutif en mode comparatif, et combinant des critères objectifs quantitatifs et subjectifs qualitatifs, d'activité des lésions et d'efficacité du traitement. Des études prospectives comparatives contrôlées randomisées supplémentaires sont nécessaires, afin d'évaluer la fiabilité de l'OCT-A pour le suivi de l'activité des néovaisseaux, de l'efficacité du traitement, et l'instauration d'un traitement individualisé et personnalisé.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Augood C. Prevalence of Age-Related Maculopathy in Older Europeans: The European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol* 2006;124:529.
- [2] Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 1984;102:1640–2.
- [3] Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, Colton T, Nickerson RS, et al. The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence findings. *Am J Epidemiol* 1977;106:17–32.
- [4] <https://www.who.int/blindness/causes/priority/fr/index8.html>. n.d.
- [5] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/degenerescence-maculaire-liee-age-dmla>. n.d.
- [6] Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933–43.
- [7] Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:7–21.
- [8] 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;109:1767–79.
- [9] Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Control Clin Trials* 1999;20:573–600.
- [10] 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;107:2224–32.
- [11] Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL, Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology* 2005;112:533–9.
- [12] Goldberg J, Flowerdew G, Smith E, Brody JA, Tso MO. Factors associated with age-related macular degeneration. An analysis of data from the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1988;128:700–10.
- [13] Kim C-G, Park S, Kim Y. Age-related macular degeneration among the elderly: The 5th National Health and Nutrition Examination Survey, 2010 through 2012. *Jpn J Nurs Sci JJNS* 2020;17:e12257.
- [14] Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001;108:697–704.
- [15] Xu L, You QS, Cui T, Jonas JB. Association between asymmetry in cataract and asymmetry in age-related macular degeneration. The Beijing Eye Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 2011;249:981–5.
- [16] Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Pault E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2010;10:31.
- [17] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-09/09r09\\_reco\\_dmla.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-09/09r09_reco_dmla.pdf). n.d.

- [18] <https://www.aao.org/Assets/1ecade98-b621-45b4-b721-87e42920fe8b/637064006411770000/age-related-macular-degeneration-preferred-practice-pattern-2019-pdf>. n.d.
- [19] 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;123:1570–4.
- [20] Soubrane G. « Les DMLAs » Rapport annuel de la Société Française d’ophtalmologie. 2007 mai p. 9-13. n.d.
- [21] Salomon Yves Cohen, Eric Souied. Dégénérescence maculaire liée à l’âge. Lavoisier. 2013. n.d.
- [22] Thomas Desmettre, Salomon Yves Cohen. Dégénérescence maculaire liée à l’âge. Elsevier. 2009. n.d.
- [23] Florence Coscas. La DMLA exsudative. Nouvelles imageries et stratégies thérapeutiques. Elsevier. 2017. n.d.
- [24] Cohen SY, Creuzot-Garcher C, Darmon J, Desmettre T, Korobelnik JF, Levrat F, et al. Types of choroidal neovascularisation in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1173–6.
- [25] 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;78:455–61.
- [26] Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina Phila Pa* 2010;30:1333–49.
- [27] Stanga PE, Lim JI, Hamilton P. Indocyanine green angiography in chorioretinal diseases: indications and interpretation: an evidence-based update. *Ophthalmology* 2003;110:15–21; quiz 22–3.
- [28] Coscas G, Coscas F, Zourdani A, Soubrane G. Optical coherence tomography and ARMD. *J Fr Ophtalmol* 2004;27:3S7-30.
- [29] Coscas F, Coscas G, Souied E, Tick S, Soubrane G. Optical coherence tomography identification of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;144:592–9.
- [30] 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;23:741–51.
- [31] 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;30:222–34.
- [32] Gass JD. Serous retinal pigment epithelial detachment with a notch. A sign of occult choroidal neovascularization. *Retina Phila Pa* 1984;4:205–20.
- [33] Vedula SS, Krzystolik MG. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD005139.
- [34] Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K, SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013;120:2292–9.
- [35] Gale R, Korobelnik J-F, Yang Y, Wong TY. Characteristics and Predictors of Early and Delayed Responders to Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-Related Macular

- Degeneration: A Retrospective Analysis from the ANCHOR, MARINA, HARBOR, and CATT Trials. *Ophthalmologica* 2016;236:193–200.
- [36] Ying G, Maguire MG, Daniel E, Ferris FL, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al. Association of Baseline Characteristics and Early Vision Response with 2-Year Vision Outcomes in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology* 2015;122:2523-2531.e1.
- [37] Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2013;382:1258–67.
- [38] IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012;119:1399–411.
- [39] 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;364:1897–908.
- [40] 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;119:1388–98.
- [41] 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;355:1419–31.
- [42] Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432–44.
- [43] 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;123:70-77.e1.
- [44] 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* 2016;123:337–43.
- [45] 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.
- [46] 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;30:1111–27.
- [47] Ferris FL, Maguire MG, Glassman AR, Ying G-S, Martin DF. Evaluating Effects of Switching Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Drugs for Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:145–9.
- [48] Chia KJW, Gunasekeran DV, Laude A. The Impact of Switching Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in the Management of Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2017;48:859–69.
- [49] Schachat AP. Switching anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2013;156:1-2.e1.
- [50] 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;148:43-58.e1.
- [51] Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology* 2010;117:2134–40.
- [52] 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* 2011;31:26–30.
- [53] 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;153:468-473.e1.
- [54] Toalster N, Russell M, Ng P. A 12-month prospective trial of inject and extend regimen for ranibizumab treatment of age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa* 2013;33:1351–8.
- [55] Mrejen S, Jung JJ, Chen C, Patel SN, Gallego-Pinazo R, Yannuzzi N, et al. Long-Term Visual Outcomes for a Treat and Extend Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Regimen in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Clin Med* 2015;4:1380–402.
- [56] Berg K, Roald AB, Navaratnam J, Bragadóttir R. An 8-year follow-up of anti-vascular endothelial growth factor treatment with a treat-and-extend modality for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2017;95:796–802.
- [57] Spaide R. Ranibizumab According to Need: A Treatment for Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:679–80.
- [58] Spaide RF. The As-Needed Treatment Strategy for Choroidal Neovascularization: A Feedback-Based Treatment System. *Am J Ophthalmol* 2009;148:1–3.
- [59] 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;153:468-473.e1.
- [60] 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* 2011;31:26–30.
- [61] Hatz K, Prünte 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)* 2017;95:e67–72.
- [62] 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;251:697–704.
- [63] Krüger Falk M, Kemp H, Sørensen TL. Four-year treatment results of neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab and causes for discontinuation of treatment. *Am J Ophthalmol* 2013;155:89-95.e3.
- [64] Day S, Acquah K, Mruthyunjaya P, Grossman DS, Lee PP, Sloan FA. Ocular Complications After Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Medicare Patients With Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2011;152:266–72.
- [65] Moshfeghi AA. Endophthalmitis Following Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Semin Ophthalmol* 2011;26:139–48.

- [66] Bakri SJ, Thorne JE, Ho AC, Ehlers JP, Schoenberger SD, Yeh S, et al. Safety and Efficacy of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapies for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2019;126:55–63.
- [67] Dedania VS, Bakri SJ. Systemic safety of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents in age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2016;27:224–43.
- [68] 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:CD011230.
- [69] 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;121:2193-2203.e1-7.
- [70] Thulliez M, Angoultant 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;132:1317–26.
- [71] Ng WY, Tan GSW, Ong P-G, Cheng C-Y, Cheung CY-L, Wong DWK, et al. Incidence of myocardial infarction, stroke, and death in patients with age-related macular degeneration treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Am J Ophthalmol* 2015;159:557-564.e1.
- [72] Hoang QV, Mendonca LS, Della Torre KE, Jung JJ, Tsuang AJ, Freund KB. Effect on intraocular pressure in patients receiving unilateral intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Ophthalmology* 2012;119:321–6.
- [73] Hoang QV, Tsuang AJ, Gelman R, Mendonca LS, Della Torre KE, Jung JJ, et al. Clinical predictors of sustained intraocular pressure elevation due to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina Phila Pa* 2013;33:179–87.
- [74] Uyar E, Ulas F, Sahin S, Celebi S. Major factors affecting intraocular pressure spike after intravitreal ranibizumab injection: Vitreous reflux and its amount. *Eur J Ophthalmol* 2019;29:361–7.
- [75] Wehrli SJ, Tawse K, Levin MH, Zaidi A, Pistilli M, Brucker AJ. A lack of delayed intraocular pressure elevation in patients treated with intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina Phila Pa* 2012;32:1295–301.
- [76] Novais EA, Adhi M, Moulton EM, Louzada RN, Cole ED, Husvagt L, et al. Choroidal Neovascularization Analyzed on Ultrahigh-Speed Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography Compared to Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol* 2016;164:80–8.
- [77] Tan ACS, Tan GS, Denniston AK, Keane PA, Ang M, Milea D, et al. An overview of the clinical applications of optical coherence tomography angiography. *Eye* 2018;32:262–86.
- [78] Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal Vascular Layers Imaged by Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:45.
- [79] Onishi AC, Fawzi AA. An overview of optical coherence tomography angiography and the posterior pole. *Ther Adv Ophthalmol* 2019;11:251584141984024.
- [80] Kashani AH, Chen C-L, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res* 2017;60:66–100.

- [81] Cole ED, Moulton EM, Dang S, Choi W, Ploner SB, Lee B, et al. The Definition, Rationale, and Effects of Thresholding in OCT Angiography. *Ophthalmol Retina* 2017;1:435–47.
- [82] Schwartz DM, Fingler J, Kim DY, Zawadzki RJ, Morse LS, Park SS, et al. Phase-Variance Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* 2014;121:180–7.
- [83] Schwartz D, Kim DY, Fingler J, Garcia S, Zawadzki R, Morse L, et al. Detection of pigment epithelial detachment vascularization in age-related macular degeneration using phase-variance OCT angiography. *Clin Ophthalmol* 2015:1299.
- [84] Parravano M, Borrelli E, Sacconi R, Costanzo E, Marchese A, Manca D, et al. A Comparison Among Different Automatically Segmented Slabs to Assess Neovascular AMD using Swept Source OCT Angiography. *Transl Vis Sci Technol* 2019;8:8.
- [85] Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Image artifacts in optical coherence tomography angiography. *Retina Phila Pa* 2015;35:2163–80.
- [86] Oliveira T, Isaac DLC, Garcia JMB de B, Schelini MC, Avila MP. Oct angiography compared to fluorescein angiography, indocyanine green angiography and optical coherence tomography in the detection of choroidal neovascularization in pigment epithelial detachment. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2019;97.
- [87] Coscas F, Coscas G, Querques G, Massamba N, Querques L, Bandello F, et al. En Face Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of Fibrovascular Pigment Epithelium Detachment. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 2012;53:4147.
- [88] 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;156:116-124.e1.
- [89] Miere A, Semoun O, Cohen SY, El Ameen A, Srour M, Jung C, et al. Optical coherence tomography angiography features of subretinal fibrosis in age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa* 2015;35:2275–84.
- [90] Camino A, Zhang M, Gao SS, Hwang TS, Sharma U, Wilson DJ, et al. Evaluation of artifact reduction in optical coherence tomography angiography with real-time tracking and motion correction technology. *Biomed Opt Express* 2016;7:3905.
- [91] Zhang Q, Huang Y, Zhang T, Kubach S, An L, Laron M, et al. Wide-field imaging of retinal vasculature using optical coherence tomography-based microangiography provided by motion tracking. *J Biomed Opt* 2015;20:066008.
- [92] Fayed AE, Fawzi AA. Projection resolved optical coherence tomography angiography to distinguish flow signal in retinal angiomatous proliferation from flow artifact. *PLOS ONE* 2019;14:e0217109.
- [93] Zhang Q, Zhang A, Lee CS, Lee AY, Rezaei KA, Roisman L, et al. Projection Artifact Removal Improves Visualization and Quantitation of Macular Neovascularization Imaged by Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmol Retina* 2017;1:124–36.
- [94] Huang Y, Zhang Q, Wang RK. Efficient method to suppress artifacts caused by tissue hyper-reflections in optical microangiography of retina in vivo. *Biomed Opt Express* 2015;6:1195.
- [95] AREDS2-HOME Study Research Group, Chew EY, Clemons TE, Bressler SB, Elman MJ, Danis RP, et al. Randomized trial of a home monitoring system for early detection of choroidal neovascularization home monitoring of the Eye (HOME) study. *Ophthalmology* 2014;121:535–44.
- [96] Chew EY, Clemons TE, Bressler SB, Elman MJ, Danis RP, Domalpally A, et al. Randomized trial of the ForeseeHome monitoring device for early detection of neovascular age-related macular degeneration. *The Home Monitoring of the Eye*



- (HOME) study design - HOME Study report number 1. *Contemp Clin Trials* 2014;37:294–300.
- [97] 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;160:739-748.e2.
- [98] 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;35:2212–8.
- [99] Miere A, Querques G, Semoun O, Amoroso F, Zambrowski O, Chapron T, et al. Optical coherence tomography angiography changes in early type 3 neovascularization after anti-vascular endothelial growth factor treatment. *Retina Phila Pa* 2017;37:1873–9.
- [100] Palejwala NV, Jia Y, Gao SS, Liu L, Flaxel CJ, Hwang TS, et al. Detection of non exsudative choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with optical coherence tomography angiography. *Retina Phila Pa* 2015;35:2204–11.
- [101] 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;123:1309–19.
- [102] Coscas GJ, Lupidi M, Coscas F, Cagini C, Souied EH. Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging assessing the activity of exsudative age-related macular degeneration: A New Diagnostic Challenge. *Retina Phila Pa* 2015;35:2219–28.
- [103] Bae K, Kim HJ, Shin YK, Kang SW. Predictors of neovascular activity during neovascular age-related macular degeneration treatment based on optical coherence tomography angiography. *Sci Rep* 2019;9:19240.
- [104] Coscas G, Lupidi M, Coscas F, Français C, Cagini C, Souied EH. Optical Coherence Tomography Angiography during Follow-Up: Qualitative and Quantitative Analysis of Mixed Type I and II Choroidal Neovascularization after Vascular Endothelial Growth Factor Trap Therapy. *Ophthalmic Res* 2015;54:57–63.
- [105] Roberts PK, Nesper PL, Gill MK, Fawzi AA. Semiautomated quantitative approach to characterize treatment response in neovascular age-related macular degeneration: A Real-World Study. *Retina Phila Pa* 2017;37:1492–8.
- [106] Lumbroso B, Rispoli M, Savastano MC. Longitudinal optical coherence tomography angiography study of type 2 naive choroidal neovascularization early response after treatment. *Retina Phila Pa* 2015;35:2242–51.
- [107] Lumbroso B, Rispoli M, Savastano MC, Jia Y, Tan O, Huang D. Optical Coherence Tomography Angiography Study of Choroidal Neovascularization Early Response after Treatment. In: Bandello F, Souied EH, Querques G, editors. *Dev. Ophthalmol.*, vol. 56, S. Karger AG; 2016, p. 77–85. <https://doi.org/10.1159/000442782>.
- [108] 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;55:145–51.
- [109] Miere A, Oubraham H, Amoroso F, Butori P, Astroz P, Semoun O, et al. Optical Coherence Tomography Angiography to Distinguish Changes of Choroidal Neovascularization after Anti-VEGF Therapy: Monthly Loading Dose versus Pro Re Nata Regimen. *J Ophthalmol* 2018;2018:1–7.
- [110] Moussa M, Leila M, Khalid H. Imaging choroidal neovascular membrane using en face swept-source optical coherence tomography angiography. *Clin Ophthalmol* 2017;Volume 11:1859–69.

- [111] Torrecillas-Picazo R, Cerdà-Ibáñez M, Almor Palacios I, Hervás Hernandis JM, Ramón-Cosín R, Ruiz Del Rio N, et al. Analysis and follow-up of type 1 choroidal neovascularisation with optical coherence tomography-angiography after antiangiogenic treatment. *Arch Soc Espanola Oftalmol* 2017;92:265–72.
- [112] Carnevali A, Cicinelli MV, Capuano V, Corvi F, Mazzaferro A, Querques L, et al. Optical Coherence Tomography Angiography: A Useful Tool for Diagnosis of Treatment-Naïve Quiescent Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2016;169:189–98.
- [113] 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;121:1435–44.
- [114] Kuehlewein L, Sadda SR, Sarraf D. OCT angiography and sequential quantitative analysis of type 2 neovascularization after ranibizumab therapy. *Eye* 2015;29:932–5.
- [115] Lindner M, Fang PP, Steinberg JS, Domdei N, Pfau M, Krohne TU, et al. OCT Angiography-Based Detection and Quantification of the Neovascular Network in Exudative AMD. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 2016;57:6342.
- [116] Malamos P, Tsoikas G, Kanakis M, Mylonas G, Karatzenis D, Oikonomopoulos N, et al. OCT-Angiography for monitoring and managing neovascular age-related macular degeneration. *Curr Eye Res* 2017;42:1689–97.
- [117] Muakkassa NW, Chin AT, de Carlo T, Klein KA, Baumal 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;35:2252–9.
- [118] Faatz H, Farecki M-L, Rothaus K, Gunnemann F, Gutfleisch M, Lommatzsch A, et al. Optical coherence tomography angiography of types 1 and 2 choroidal neovascularization in age-related macular degeneration during anti-VEGF therapy: evaluation of a new quantitative method. *Eye* 2019;33:1466–71.
- [119] Huang D, Jia Y, Rispoli M, Tan O, Lumbroso B. OCT Angiography of Time Course of Choroidal Neovascularization in Response to Anti-angiogenic Treatment. *Retina Phila Pa* 2015;35:2260–4.
- [120] Chen Q, Yu X, Sun Z, Dai H. The Application of OCTA in Assessment of Anti-VEGF Therapy for Idiopathic Choroidal Neovascularization. *J Ophthalmol* 2016;2016:1–8.
- [121] Nakano Y, Kataoka K, Takeuchi J, Fujita A, Kaneko H, Shimizu H, et al. Vascular maturity of type 1 and type 2 choroidal neovascularization evaluated by optical coherence tomography angiography. *PLOS ONE* 2019;14:e0216304.
- [122] 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;159:9-19.e2.
- [123] Lois N, McBain V, Abdelkader E, Scott NW, Kumari R. Retinal pigment epithelial atrophy in patients with exudative age-related macular degeneration undergoing anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina Phila Pa* 2013;33:13–22.
- [124] Young M, Chui L, Fallah N, Or C, Merkur AB, Kirker AW, et al. Exacerbation of choroidal and retinal pigment epithelial atrophy after anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa* 2014;34:1308–15.
- [125] Xu L, Mrejen S, Jung JJ, Gallego-Pinazo R, Thompson D, Marsiglia M, et al. Geographic atrophy in patients receiving anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2015;35:176–86.
- [126] Mantel I, Dirani A, Zola M, Parvin P, De Massoungnes S, Bergin C. Macular atrophy incidence in anti-vascular endothelial growth factor-treated neovascular age-related

- macular degeneration: Risk Factor Evaluation for Individualized Treatment Need of Ranibizumab or Aflibercept According to an Observe-and-Plan Regimen. *Retina Phila Pa* 2019;39:906–17.
- [127] Spaide RF. Optical Coherence Tomography Angiography Signs of Vascular Abnormalization With Antiangiogenic Therapy for Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2015;160:6–16.
- [128] 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;46:365–74.
- [129] Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and Therapeutic Aspects of Angiogenesis. *Cell* 2011;146:873–87.
- [130] Wilkinson-Berka JL, Babic S, De Gooyer T, Stitt AW, Jaworski K, Ong LGT, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor promotes pericyte loss and angiogenesis in ischemic retinopathy. *Am J Pathol* 2004;164:1263–73.
- [131] Benjamin LE, Hemo I, Keshet E. A plasticity window for blood vessel remodelling is defined by pericyte coverage of the preformed endothelial network and is regulated by PDGF-B and VEGF. *Dev Camb Engl* 1998;125:1591–8.
- [132] Querques G, Srour M, Massamba N, Georges A, Ben Moussa N, Rafaëli O, et al. Functional Characterization and Multimodal Imaging of Treatment-Naïve “Quiescent” Choroidal Neovascularization. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 2013;54:6886.
- [133] Querques G, Capuano V, Frascio P, Bandello F, Souied EH. Emerging Therapeutic Options in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Res* 2015;53:194–9.
- [134] Ishikawa M, Jin D, Sawada Y, Abe S, Yoshitomi T. Future Therapies of Wet Age-Related Macular Degeneration. *J Ophthalmol* 2015;2015:1–10.
- [135] Kudelka MR, Grossniklaus HE, Mandell KJ. Emergence of dual VEGF and PDGF antagonists in the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Expert Rev Ophthalmol* 2013;8:475–84.
- [136] Jaffe GJ, Ciulla TA, Ciardella AP, Devin F, Dugel PU, Eandi CM, et al. Dual Antagonism of PDGF and VEGF in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Phase IIb, Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology* 2017;124:224–34.
- [137] Miere A, Butori P, Cohen SY, Semoun O, Capuano V, Jung C, et al. Vascular remodeling of choroidal neovascularization after anti-vascular endothelial growth factor therapy visualized on optical coherence tomography angiography. *Retina Phila Pa* 2019;39:548–57.
- [138] Moulton EM, Alibhai AY, Lee B, Yu Y, Ploner S, Chen S, et al. A Framework for Multiscale Quantitation of Relationships Between Choriocapillaris Flow Impairment and Geographic Atrophy Growth. *Am J Ophthalmol* 2019.
- [139] Moulton EM, Alibhai AY, Rebhun C, Lee B, Ploner S, Schottenhamml J, et al. Spatial distribution of choriocapillaris impairment in eyes with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: A Quantitative OCT Angiography Study. *Retina Phila Pa* 2019.
- [140] Braun PX, Mehta N, Gendelman I, Alibhai AY, Moulton EM, Zhao Y, et al. Global Analysis of Macular Choriocapillaris Perfusion in Dry Age-Related Macular Degeneration using Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60:4985–90.
- [141] Moreira-Neto CA, Moulton EM, Fujimoto JG, Waheed NK, Ferrara D. Choriocapillaris Loss in Advanced Age-Related Macular Degeneration. *J Ophthalmol* 2018;2018:8125267.
- [142] Inoue M, Jung JJ, Balaratnasingam C, Dansingani KK, Dhrami-Gavazi E, Suzuki M, et al. A Comparison Between Optical Coherence Tomography Angiography and

- Fluorescein Angiography for the Imaging of Type 1 Neovascularization. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 2016;57:OCT314.
- [143] Schneider EW, Fowler SC. Optical coherence tomography angiography in the management of age-related macular degeneration: *Curr Opin Ophthalmol* 2018;29:217–25.
- [144] Coscas F, Lupidi M, Boulet JF, Sellam A, Cabral D, Serra R, et al. Optical coherence tomography angiography in exudative age-related macular degeneration: a predictive model for treatment decisions. *Br J Ophthalmol* 2019;103:1342–6.
- [145] Liang MC, de Carlo TE, Baomal 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* 2016;36:2265–73.
- [146] Faes L, Ali Z, Wagner S, Patel PJ, Fu DJ, Bachmann LM, et al. Effect of total anti-VEGF treatment exposure on patterns of choroidal neovascularisation assessed by optical coherence tomography angiography in age-related macular degeneration: a retrospective case series. *BMJ Open Ophthalmol* 2019;4:e000244.
- [147] Yeo JH, Chung H, Kim JT. Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography According to the Type of Choroidal Neovascularization. *J Clin Med* 2019;8:1272.
- [148] Suzuki M, Nagai N, Izumi-Nagai K, Shinoda H, Koto T, Uchida A, et al. Predictive factors for non-response to intravitreal ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1186–91.

## **RESUME**

Facteurs prédictifs en OCT angiographie du profil évolutif des néovaisseaux choroïdiens actifs et naïfs de traitement dans la DMLA exsudative.

Introduction: L'objectif de notre étude était de rechercher une corrélation entre les caractéristiques morphologiques en OCT-A et la réponse thérapeutique en OCT-SD lors de la première année de traitement de néovaisseaux choroïdiens actifs et naïfs de traitement liés à la DMLA exsudative.

Matériel et méthodes: Etude monocentrique rétrospective descriptive observationnelle. Description du motif et des critères d'activité avant traitement, puis des signes de maturité après traitement. Comparaison de ces caractéristiques morphologiques en OCT-A en fonction de la réponse thérapeutique en OCT-SD entre 2 groupes résolutifs et résistants au traitement d'attaque, au traitement d'entretien, et à la fin de la première année de traitement.

Résultats: Nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative pour les motifs, mais une prévalence plus élevée des méduses dans les groupes résolutifs et des indistincts dans les groupes résistants au traitement d'attaque, d'entretien, et à un an de traitement. Nous observons une association statistiquement significative entre la présence d'un halo et le groupe résolutif au traitement d'entretien, et la persistance des capillaires et du flux et le groupe résistant au traitement d'attaque.

Discussion: Dans notre étude, les résultats relatifs au motif comme facteur prédictif du profil évolutif n'étaient pas statistiquement significatifs. Nos résultats vont dans ce sens mais le manque de puissance statistique, lié au faible effectif et la courte durée de suivi, explique la non significativité des résultats. Les critères d'activité et la présence des arcades ou du halo étaient corrélés à la réponse au traitement d'entretien à long terme. Les signes de maturité et la persistance des capillaires ou du flux étaient corrélés à la résistance au traitement d'attaque.

Conclusion: L'OCT-A permettrait le traitement précoce proactif des récurrences infracliniques évitant d'autres cicatrices, et le traitement précis sélectif excluant les néovaisseaux chroniques fibrotiques protégeant de l'atrophie.

Mots clés: Angiographie par tomographie par cohérence optique, Dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative, Néovascularisation choroïdienne, Injection intravitréenne, Anti facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

## **ASBTRACT**

Predictive factors on OCT angiography of evolutionary profile of active and treatment-naïve choroidal neovascularization in exudative AMD.

**Introduction:** The objective of our study was to find a correlation between morphological characteristics on OCT-A and therapeutic response on OCT-SD during the first year of treatment of active and treatment-naïve choroidal neovascularization in exudative AMD.

**Materials and methods:** Monocentric retrospective descriptive observational study. Description of patterns and activity criteria before treatment and maturity signs after treatment. Comparison of morphological characteristics on OCT-A according to therapeutic response on OCT-SD between 2 groups resolving and resistant to attack treatment, to maintenance treatment, and at the end of the first year of treatment.

**Results:** We did not find a statistically significant difference for the patterns, but a higher prevalence of medusa in resolving groups and indistincts in resistant groups to attack treatment, to maintenance treatment, and at the end of the first year of treatment. We observed a statistically significant association between the presence of halo and resolving groups during maintenance treatment, and the persistence of capillaries or flow and resistant groups during attack treatment.

**Discussion:** In our study, the results for pattern as a predictive factor for evolutionary profile were not statistically significant. Our results go in this direction but the lack of statistical power, linked to the small number of people and the short duration of follow-up, explains the non-significance of the results. The activity criteria and presence of arcades or halo were correlated with response to long-term maintenance treatment. The maturity signs and persistence of capillaries or flow were correlated with resistance to attack treatment.

**Conclusion:** OCT-A would allow proactive early treatment of subclinical relapses avoiding further scarring, and precise selective treatment excluding chronic fibrotic neovascularization protecting against atrophy.

**Key words:** Optical coherence tomography angiography, Exudative age-related macular degeneration, Choroidal neovascularization, Intravitreal injection, Anti vascular endothelial growth factor.

## ANNEXE

valeur logMAR	notation Monoyer (1)	fraction décimale (2)
	1/120	0,008
+ 2	1/100 (CLD à 30 cm)	0,010
	1/80	0,0125
	1/60	0,016
	1/50 (CLD à 1 m)	0,020
	1/40	0,025
	1/30	0,033
	1/25	0,04
+ 1,3	1/20	0,05
+ 1,2	1/16	0,063 (0,06)
+ 1,1	1/12	0,08
+ 1	1/10	0,10
+ 0,9	1,25/10	0,125
+ 0,8	1,6/10	0,16
+ 0,7	2/10	0,20
+ 0,6	2,5/10	0,25
+ 0,5	3,2/10	0,32 (0,3)
+ 0,4	4/10	0,40
+ 0,3	5/10	0,50
+ 0,2	6,3/10	0,63 (0,6)
+ 0,1	8/10	0,80
0	10/10	1
- 0,1	12,5/10	1,25
- 0,2	16/10	1,6
- 0,3	20/10	2

**Annexe 1 :** Tableau de conversion de l'acuité visuelle en LogMAR à partir de la fraction décimale ou de l'échelle de Monoyer.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

“Au moment d’être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels 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 leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des 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 les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui 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(e) et méprisé(e) si j’y manque.”