Quoi de neuf en DMLA?



T. DESMETTRE Centre de Rétine Médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE, Queen Anne St. Medical Centre, LONDRES.

7 actualité concernant la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) revêt habituellement deux aspects. Le premier aspect, lié à la conception de la maladie, surtout important pour les praticiens, est régulièrement alimenté par l'évolution de l'imagerie et parfois l'analyse *post-hoc* de certaines études. La définition d'une nomenclature standard par un groupe d'experts mené par Rick Spaide est un élément d'actualité qui nous semble marquant. Le second aspect, lié aux progrès thérapeutiques, déterminant pour les praticiens mais encore plus pour nos patients, dépend davantage de l'industrie pharmaceutique. L'échec des anti-PDGF ou du lampalizumab avait marqué les dernières années, mais les progrès se précisent enfin avec l'arrivée de molécules permettant de diminuer les contraintes associées aux traitements anti-VEGF (vascular endothelial growth factor). Nous discutons ici les éléments

qui nous ont semblé les plus marquants au cours de l'année 2019.

Nomenclature

Un groupe d'étude international, comportant 35 spécialistes de la rétine pratiquant sur plusieurs continents, a proposé une modification de la nomenclature concernant les différentes lésions élémentaires de la DMLA [1]. L'utilisation d'une nomenclature standard et consensuelle vise à faciliter les échanges entre les équipes et surtout aider la comparaison des groupes de patients composant les études. L'actualisation de la nomenclature est d'ailleurs le reflet des progrès récents dans la compréhension des lésions avec l'imagerie actuelle.

L'article, dont Richard Spaide est le premier auteur, comporte plusieurs tableaux reprenant la définition des lésions élémentaires de la maladie. Ainsi, la DMLA elle-même est définie comme une maladie touchant des patients généralement au-delà de 50 ans, dans laquelle la structure et la fonction de la macula se détériorent. Une caractéristique déterminante est l'accumulation de dépôts extracellulaires, avec des dépôts sous-rétiniens drusenoïdes, des dépôts linéaires basaux et laminaires basaux. Ces yeux peuvent présenter une néovascularisation ou une atrophie. Pour les formes exsudatives, le terme choroidal neovascularization (CNV) consacré depuis de nombreuses années est maintenant remplacé par le terme macular neovascularization (MNV). On peut reprendre ici la définition des différents types de néovaisseaux (tableau I).

Par ailleurs, les progrès de l'imagerie ont récemment permis de mieux comprendre la pathogénie des néovaisseaux de type 3 et des vasculopathies polypoïdales pour établir des notions cohérentes avec cette nouvelle nomenclature. Nous reprendrons ces éléments au paragraphe "Pathogénie des néovaisseaux de type 3".

Maculopathie liée à l'âge

1. Drusen, hydroxyapatite et métabolisme phosphocalcique

La composition des drusen reflète certains éléments clefs de la pathogénie de la DMLA. Les drusen constituent le premier signe clinique de la maladie et certains composants des drusen sont associés aux principaux facteurs de risque de la maladie tels que le stress oxydatif ou l'inflammation [2-4]. La pathogénie des drusen reste pourtant mal connue, peut-être parce que ces drusen incluent une quantité de composants tellement considérable qu'il est difficile d'établir la séquence des éléments de leur formation. On invoque classiquement la présence de dépôts lipidiques et de calcifications de la couche élastique de la membrane de Bruch, qui diminuent la perméabilité de cette membrane et favorisent l'accumulation de dépôts à la face externe de l'épithélium pigmentaire (EP) [5-7].

L'étude de Thompson publiée en 2015 utilisait une histologie avec un colorant fluorescent spécifique de l'hydroxyapatite (HAP) [8]. Les auteurs avaient montré que tous les types de drusen maculaires ainsi que les drusen périphériques

	Ces néovaisseaux correspondent à des zones de complexes néovasculaires provenant de la choriocapillaire et développés vers et dans l'espace sous-épithélial. Les néovaisseaux aboutissent à différents types de DEP.	
Néovaisseaux maculaires de type 1 (occultes ou sous-épithéliaux)	En OCT, les NVM de type 1 apparaissent sous la forme d'une élévation de l'EP avec une réflectivité hétérogène. En OCT-angiographie, l'arborescence néovasculaire peut être visualisée sous l'EP.	
	En angiographie à la fluorescéine, l'aspect est celui d'une hyperfluorescence en pointillés en regard de la zone de soulèvement de l'EP. Ces pointillés fusionnent progressivement pour aboutir à un aspect d'hyperfluorescence à bords flous.	
	Ces néovaisseaux représentent une variante des NVM de type 1 qui est couramment observée chez les Asiatiques. La nature des structures anévrysmales, souvent appelées polypes, est encore controversée.	
Vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC) (néovaisseaux de type 4)	L'aspect en OCT est similaire à celui des NVM de type 1 mais, chez certains patients, des dilatations vasculaires sont observées aux bords de la lésion. En outre, l'aspect du soulèvement de l'EP suggère la présence de nodules.	
	En angiographie à la fluorescéine, l'aspect est similaire à celui des NVM de type 1.	
	L'angiographie ICG montre un réseau vasculaire ramifié et des dilatations anévrysmales en nombre variable.	
Néovaisseaux maculaires de type 2 (visibles ou pré-épithéliaux)	Ces néovaisseaux proviennent de la choroïde, traversent la membrane de Bruch et la monocouche de l'EP pour proliférer ensuite dans l'espace sous-rétinien.	
	En OCT, les complexes néovasculaires sont situés dans l'espace sous-rétinien, en avant de l'EP. Ils peuvent être associés à la présence de matériel sous-rétinien hyperréflectif (SRHM).	
	L'OCT-angiographie peut montrer les éléments vasculaires en avant de l'EP.	
	L'angiographie à la fluorescéine montre une hyperfluorescence précoce suivie d'une diffusion de colorant qui s'accumule dans l'espace sous-rétinien. Les éléments néovasculaires peuvent être détectés au tout début de la séquence.	
Néovaisseaux maculaires de type 3 (<i>retinal angiomatous proliferation</i> [RAP], anastomose choriorétinienne occulte)	Ces néovaisseaux proviennent de la circulation rétinienne, généralement le plexus capillaire profond, et se développent vers la rétine externe.	
	En OCT, on observe l'extension d'une zone d'hyperréflectivité à partir de la rétine moyenne vers l'EP. Cette hyperréflectivité est associée à un œdème intrarétinien, une hémorragie et des télangiectasies.	
	L'OCT-angiographie peut montrer les néovaisseaux qui croissent vers l'EP ou même pénètrent dans l'EP.	
	En angiographie à la fluorescéine, on observe une hyperfluorescence focale associée à une coloration intrarétinienne. Souvent, on peut aussi observer une hyperfluorescence des couches plus profondes de la rétine qui peut faire évoquer des néovaisseaux de type 1. Cependant, ce type de néovaisseaux n'est pas nécessairement d'origine choroïdienne.	

Tableau I: Définitions actuelles des différents types de néovaisseaux maculaires ([NVM], d'après [1]). DEP: décollement de l'épithélium pigmentaire; EP: épithélium pigmentaire.

contiennent des sphérules d'HAP. L'histologie en immunohistochimie montre également la présence des protéines classiquement décrites dans les drusen : facteur H du complément, vitronectine, amyloïde β... Ces protéines recouvrent des sphérules d'HAP. Les auteurs ont également identifié des sphérules d'HAP à la face externe de l'épithélium pigmentaire sans association aux protéines. La *figure 1* reprend les éléments décrits par Thompson *et al.* aux stades tout débutants de la formation des drusen. L'équipe de Curcio à Birmingham en Alabama a confirmé ces résultats avec une étude sur cultures d'épithélium pigmentaire [9]. Pour ces auteurs, il est probable que les dépôts sous l'épithélium pigmentaire contenant de l'HAP sont initiés et régulés par les cellules



Fig. 1: Diagramme synthétisant les premiers stades de la formation des drusen. **A**: épithélium pigmentaire normal. **B**: présence naturelle de gouttelettes lipidiques extracellulaires contenant du cholestérol à la face externe de l'épithélium pigmentaire. **C**: précipitation d'hydroxyapatite en cristaux sur ces gouttelettes avec formation de sphérules. **D**: liaison de diverses protéines (facteur H du complément, vitronectine, amyloïde β) à la surface des sphérules. **E**: processus d'oligomérisation conduisant à la formation de dépôts macroscopiques sous l'épithélium pigmentaire (d'après [8]).

de l'EP dans le contexte de la diminution de perméabilité de la membrane de Bruch. Les auteurs font remarquer que les sphérules d'HAP peuvent se former dans le cadre d'un métabolisme phosphocalcique normal et sans modification locale du pH [10]. Plusieurs études d'observation ont cependant évoqué récemment une association entre l'ostéoporose et la DMLA, suggérant qu'une altération du métabolisme phosphocalcique pourrait favoriser la formation des drusen [11].

Cette dernière étude est publiée alors que les rôles multiples de la vitamine D sont maintenant mieux compris [12] et que des travaux expérimentaux ainsi que des études d'observation suggèrent qu'un déficit ou une insuffisance en vitamine D pourrait être un facteur de risque de la DMLA [13-16]. Une perte minérale osseuse pourrait ainsi majorer les taux de calcium et de phosphates circulants. À l'heure actuelle, le lien entre les dépôts phosphocalciques observés chez les patients atteints de DMLA, une altération du métabolisme phosphocalcique et les dépôts d'HAP à l'origine des drusen n'est cependant pas encore établi.

2. Drusen cuticulaires: risques évolutifs?

Les drusen cuticulaires (DC), autrefois appelés dépôts laminaires basaux, sont classiquement repérés chez des patients ayant la cinquantaine, souvent de sexe féminin. L'importance de leur diagnostic repose classiquement sur la possibilité de constitution d'un dépôt de matériel sous-rétinien qui simule un décollement séreux rétinien (DSR) [17]. L'aspect de pseudo-DSR observé en OCT peut faire craindre, à tort, la présence de néovaisseaux choroïdiens qui imposerait des traitements.

Le diagnostic de ces drusen est facile en angiographie à la fluorescéine avec l'aspect de "ciel étoilé" dès les temps précoces de la séquence (fig. 2) [18]. Cet aspect a pu être corrélé avec la composition des DC, pauvres en lipides neutres et riches en phospholipides [19]. L'autofluorescence (AF) est maintenant davantage utilisée en pratique courante et ces drusen peuvent être repérés sous la forme de points noirs non confluents, parfois entourés d'un halo autofluorescent (fig. 3). Une étude avait montré la localisation des DC entre la membrane basale de l'épithélium pigmentaire et la couche collagène interne de la membrane de Bruch, tout comme les drusen séreux [20].

L'étude rétrospective publiée par l'équipe de Yannuzzi permet peut-être de relativiser le discours parfois rassurant à propos de ces drusen [21]. Les auteurs ont évalué le risque à 5 ans de progression vers l'atrophie géographique (AG) et/ou vers des néovaisseaux choroïdiens. Un total de 63 yeux de



Fig. 2: Drusen cuticulaires chez une patiente de 42 ans. Aspect en "ciel étoilé" sur le temps laminaire veineux de l'angiographie à la fluorescéine (cliché T. Desmettre).



Fig. 3: Cliché en autofluorescence chez la même patiente que dans la *figure 2*. Les drusen cuticulaires apparaissent sous la forme de points noirs non confluents, parfois bordés d'un halo autofluorescent (cliché T. Desmettre).

38 patients (35 femmes), initialement âgés de 58,9 ± 14,2 ans, ont été suivis pendant une moyenne de 40 ± 18 mois. Pour l'ensemble des patients, le risque cumulé à 5 ans de développer une atrophie géographique était de 28,4 % et celui d'une néovascularisation était de 8,7 %. Plus précisément, l'incidence estimée sur 5 ans de développer une atrophie géographique ou des néovaisseaux était de 12,6 % lorsque les DC sont limités au pôle postérieur, de 50,0 % lorsque les DC sont dispersés à l'ensemble du pôle postérieur et de 51,6 % lorsque ces drusen sont associés à des drusen séreux.

L'étude suggère que les DC pourraient faire partie des marqueurs de la DMLA, ce qui serait cohérent avec leur localisation identique à celle des drusen séreux même si leur composition diffère.

Progrès en imagerie

1. Pathogénie des néovaisseaux de type 3

La pathogénie des néovaisseaux de type 3 de la DMLA fait l'objet d'hypothèses diverses, parfois contradictoires. Ces théories sont peu à peu affinées avec les progrès de l'imagerie. Les dénominations successives de ces néovaisseaux reflètent d'ailleurs les évolutions dans la conception de la lésion. Le terme d'"anastomose choriorétinienne" est encore utilisé en France alors qu'aux États-Unis, le terme de RAP (*retinal angiomatous proliferation*) est prédominant.

Un point particulier des discussions concerne l'origine des néovaisseaux de type 3, à partir de la choroïde comme pour les autres types de néovaisseaux de la DMLA ou à partir de la rétine externe comme le suggère de plus en plus l'imagerie actuelle. Les premières études reposaient sur l'analyse du fond d'œil, l'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine (ICG) puis l'OCT-B, alors que les dernières études ajoutent les informations provenant de l'OCT-angiographie.

Une description de la lésion en 1992 puis en 1996 par Harnett et al. comportait déjà la notion de néovaisseaux développés vers la rétine externe associant une hémorragie, des télangiectasies et un soulèvement de l'épithélium pigmentaire [22]. Les auteurs avaient imaginé l'implication d'une hypoxie de la rétine externe et ils montraient l'évolution "descendante" des néovaisseaux, initialement intrarétiniens, vers l'EP. Le terme de RAP a été proposé par Yannuzzi et al. en 2001. L'auteur décrivait des néovaisseaux débutant au niveau du plexus capillaire rétinien profond pour s'étendre ensuite vers les couches plus externes de la rétine.

En 2003, Spaide avait montré la présence d'altérations pigmentaires maculaires chez des patients présentant des néovaisseaux de type 3. Ces altérations pigmentaires, symétriques au niveau des deux yeux, semblent traduire la migration de cellules de l'EP vers la rétine sous l'effet d'une relative hypoxie choroïdienne. Ces cellules migrées garderaient la possibilité d'exprimer du VEGF. On imagine alors la présence d'un gradient de concentration de VEGF depuis le pourtour de ces cellules migrées vers la rétine plus externe. Les études histologiques publiées au milieu des années 2000 montrent aussi des cellules de l'EP migrées vers la rétine externe qui apparaissent contiguës aux néovaisseaux sans que ceux-ci ne soient reliés à la choriocapillaire [23]. En 2018, Saconi et al. montraient des flux vasculaires associés à ces points hyperréflectifs, ce qui incitait à les interpréter comme des néovaisseaux débutant au niveau du plexus capillaire intrarétinien profond [24].

L'étude de Spaide, publiée dans *Retina*, reprend les images de 10 yeux chez 9 patients pour développer des hypothèses pathogéniques et discuter les notions de la littérature [25]. Plusieurs éléments cliniques simples sont observés: – chez tous les patients, on observe un œdème rétinien qui n'est pas toujours contigu avec les néovaisseaux repérés en angiographie avec colorant ou en OCTangiographie;

 – la petite taille des néovaisseaux ne permet pas d'expliquer à elle seule l'importance de l'œdème :

– les hémorragies n'étaient pas toujours contiguës aux néovaisseaux.

Ces éléments montrent que les signes classiquement associés aux néovaisseaux de type 3 (œdème, hémorragie) peuvent aussi être expliqués par une hyperexpression localisée du VEGF.

Cette étude a l'inconvénient d'un faible effectif mais l'analyse permet tout au moins de prendre du recul vis-à-vis de l'attribution des signes cliniques à la conséquence (les néovaisseaux) ou à l'une des causes (l'hyperexpression de VEGF). Surtout, les notions de gradient de concentration du VEGF et de remodelage vasculaire sont inédites et bien cohérentes avec la séquence de développement des néovaisseaux de type 3.

2. Vasculopathie polypoïdale : polypes ou enchevêtrements vasculaires ?

L'OCT-angiographie démontre régulièrement son utilité en pratique clinique, mais l'intérêt de la technique a été récemment bien plus important pour la compréhension des affections choriorétiniennes. L'article publié par une équipe de Shanghai associée à l'équipe de Phil Rosenfeld à Miami dans JAMA Ophthalmology est certainement une preuve supplémentaire de cet intérêt [26].

La vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC) est une cause importante de baisse de vision dans le monde et plus particulièrement en Asie [27, 28]. Encore actuellement, il reste difficile de déterminer s'il s'agit d'une pathologie à part entière, d'une forme de DMLA (les néovaisseaux de type 4) ou même d'une forme évolutive de néovascularisation choroïdienne. Une meilleure compréhension de la structure des lésions décrites depuis une trentaine d'années comme des polypes serait importante pour appréhender leur pathogénie, faciliter leur diagnostic et comprendre pourquoi leur évolution sous traitement est souvent mal prévisible.

Cette étude observationnelle transversale incluait 20 participants chez qui le diagnostic de VPC avait été posé sur la présence de zones d'hyperfluorescence focale sur l'angiographie au vert d'indocyanine. Les lésions polypoïdales ont été analysées en imagerie multimodale comportant des photographies du fond d'œil, une angiographie à la fluorescéine, une ICG et surtout une analyse en OCT *swept-source* (SS-OCT, PlexElite, Zeiss) impliquant l'OCT-angiographie.

Parmi les 20 patients asiatiques, 5 (25 %) étaient des femmes et 15 (75 %)



Fig. 4: La photo de fond d'œil montre les lésions polypoïdes rouge-orangé (**pointes de flèche**). Le cliché précoce de l'ICG montre des lésions polypoïdes (**pointes de flèche**) autour d'un réseau vasculaire afférent. En SS-OCT-angiographie, on repère les signaux de flux vasculaire des lésions polypoïdes (**pointes de flèche**) et du réseau afférent. Sur le schéma, la structure vasculaire enchevêtrée correspond aux lésions polypoïdes repérées en ICG.

des hommes. L'âge moyen (DS) était de 61,1 ans. L'angiographie au vert d'indocyanine a permis d'identifier 43 lésions polypoïdales et toutes ces lésions apparaissaient sous la forme d'amas de vaisseaux enchevêtrés sur des images SS-OCT-angiographie. En outre, l'OCT-angiographie a permis de repérer 16 structures vasculaires enchevêtrées qui n'étaient pas visibles en ICG (fig. 4). Les réseaux vasculaires ramifiés ont été détectés sur tous les yeux en OCT-angiographie alors que l'ICG n'avait permis d'identifier ces réseaux que dans 17 des 23 yeux (74 %). Sur les 43 structures vasculaires enchevêtrées, 40 (93%) étaient situées au bord d'un réseau ramifié afférent et 3 (7 %) étaient associées à une néovascularisation de type 2.

Chez les patients étiquetés "VPC", l'OCT-angiographie *swept-source* montre donc que les lésions précédemment décrites comme des polypes apparaissent sous la forme d'amas néovasculaires enchevêtrés. Ces enchevêtrements apparaissent associés à un réseau néovasculaire afférent (peu différent des néovaisseaux sous-épithéliaux [type 1] ou occultes) ou plus rarement à des néovaisseaux pré-épithéliaux (type 2 ou visibles).

L'identification des lésions sous la forme d'enchevêtrements néovasculaires plutôt que de véritables lésions polypoïdes ou de dilatations anévrysmales pourra certainement permettre de mieux comprendre l'hétérogénéité des réponses aux traitements tels que la thérapie photodynamique ou les anti-VEGF.

La distribution des SS-OCT de dernière génération tels que le PlexElite reste encore confidentielle, mais les données des auteurs montrent aussi la supériorité de l'OCT sur l'ICG pour le diagnostic de la vasculopathie polypoïdale. Ces données sont cohérentes avec d'autres publications et elles récusent la notion de l'ICG gold standard pour le diagnostic des VPC.

Atrophie géographique

1. Atrophie géographique et autofluorescence

Les clichés en autofluorescence ont une utilisation plus répandue depuis le milieu des années 2000, en partie pour des raisons d'amélioration technique. Ces clichés ont un intérêt dans de nombreuses pathologies maculaires pour montrer "l'état de santé" de l'épithélium pigmentaire.

Au cours de l'atrophie géographique, le cliché en AF permet de repérer et de suivre l'évolution des plages d'atrophie. De nombreux auteurs ont aussi observé des zones d'hyperautofluorescence en bordure de ces plages d'atrophie. Ces zones correspondent à des cellules de l'épithélium pigmentaire chargées en lipofuscine susceptibles d'évoluer plus ou moins rapidement vers la mort cellulaire. Des auteurs ont alors tenté de corréler la forme (le phénotype) de ces zones d'hyperautofluorescence avec le taux d'évolution de l'AG [29-31]. La classification et la dénomination de ces phénotypes varie suivant les études mais on distingue 6 phénotypes de fluorescence aux bords des plages d'atrophie : aucune, focale, en bande, en patchs, diffuse non réticulée et réticulée.

Les auteurs d'une méta-analyse publiée il y a quelques mois dans Retina ont tenté d'affiner la classification des phénotypes d'autofluorescence au pourtour des plages d'AG pour les regrouper en fonction des taux de progression de la maladie [32]. Ces auteurs ont utilisé les bases de données médicales habituelles pour rassembler les études rapportant les taux de progression de l'AG associés aux schémas d'autofluorescence maculaire. 7 études avec un total de 496 veux ont été incluses. Sur la base des taux de croissance de l'AG, les 6 phénotypes habituels d'AF ont été regroupés en 4 groupes avec un coefficient de corrélation élevé dans chaque groupe:

- groupe 1/aucune: 0,061 mm/an
(r2=0,996);

- groupe 2/focale: 0,105 mm/an
(r2=0,987);

- groupe 3/en bande, en patchs et diffuse non réticulée : 0,149 mm/an (r2 = 0,993); - groupe 4/réticulée : 0,245 mm/an (r2 = 0,997) (*fig. 5 et 6*).



Fig. 5: Phénotypes d'hyperautofluorescence aux bords des plages d'atrophie associés aux taux de progression de l'atrophie géographique.



Fig. 6: L'hyperautofluorescence diffuse réticulée (groupe 4) est un marqueur important de l'évolutivité de l'atrophie géographique (d'après [33]).

Cette méta-analyse permet d'abord de mieux estimer les taux de progression des plages d'atrophie de l'AG. Elle suggère aussi que les 6 phénotypes d'AF habituellement utilisés peuvent être regroupés en 4 groupes en fonction des taux de progression de la maladie. Cette simplification des phénotypes d'AF peut traduire l'histoire naturelle de l'AG et contribuer à la conception des essais cliniques.

2. Atrophie géographique, OCT et anti-VEGF

Au cours de la DMLA, les baisses d'acuité visuelle sont schématiquement associées

d'une part au processus néovasculaire sous-rétinien et d'autre part au processus d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et de la neurorétine sus-jacente. Depuis l'utilisation des anti-VEGF et le suivi des patients "néovasculaires" sur le long terme, il est apparu qu'une prise en charge adéquate des néovaisseaux choroïdiens ne protégeait pas du développement du processus d'atrophie.

En 2012, l'analyse à 2 ans des patients de l'étude CATT montrait une incidence de l'atrophie géographique à 18 % chez les patients traités par anti-VEGF [34]. Plusieurs facteurs de risque de développement d'une atrophie géographique ont été décrits chez les patients traités par anti-VEGF tels que l'âge, une hypercholestérolémie, une acuité visuelle initialement basse, une taille de néovascularisation importante, la présence d'une RAP (néovaisseaux de type 3), la présence d'une atrophie géographique au niveau de l'œil adelphe, la présence de fluides intrarétiniens. Au contraire, une épaisseur sous-rétinienne importante et la persistance de liquides sous-rétiniens étaient inversement associées au développement d'une atrophie [35, 36].

L'étude HARBOR comportant 1095 patients avec des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéaux de la DMLA traités par ranibizumab et suivis pendant 2 ans avait fait l'objet d'une analyse évaluant l'incidence de l'atrophie de l'épithélium pigmentaire maculaire [37]. Cette analyse reposait sur l'analyse de clichés d'angiographie à la fluorescéine et de clichés couleurs lors de l'inclusion puis à 3, 12 et 24 mois. Les auteurs avaient montré que des plages d'atrophie maculaire étaient présentes initialement chez 11 % des patients et à 24 mois chez 29,4 % des patients. Comme dans les autres études. la résolution des fluides sous-rétiniens, la présence de logettes d'œdème intrarétinien et la présence de plages d'atrophie géographique au niveau de l'œil adelphe étaient des facteurs favorisant l'apparition de plages d'atrophie sur les yeux traités. Les auteurs concluaient

cependant qu'en termes de gain d'acuité visuelle, les bénéfices du traitement compensaient le risque d'atrophie à 24 mois.

Ces études ont généré de nombreuses questions quant à la pathogénie du développement des plages d'atrophie chez ces patients traités comme vis-àvis de la relation de ces plages d'atrophie maculaire avec l'atrophie géographique. Ces questions rejoignent nos préoccupations quotidiennes quant à l'adaptation du rythme des traitements anti-VEGF. En effet, si l'action des anti-VEGF majore l'incidence des plages d'atrophie, il apparaîtrait préférable de choisir un rythme de traitement PRN (*pro re nata*) plutôt qu'un régime proactif.

L'utilisation d'une méthode fiable de mesure des plages d'atrophie maculaire est apparue comme un élément clef pour évaluer l'incidence et la progression de ces plages d'atrophie. L'évaluation traditionnelle de l'atrophie avec un cliché en autofluorescence réalisé en même temps que les photographies couleurs du fond d'œil est actuellement mise en concurrence avec l'OCT ou avec l'OCTangiographie. L'autofluorescence évalue l'altération de l'épithélium pigmentaire qui implique une altération de la neurorétine sus-jacente. Au contraire, l'OCT évalue l'altération de l'épithélium pigmentaire mais aussi de la neurorétine en regard. Les auteurs du groupe CAM se sont récemment accordés pour associer le terme "atrophie géographique" à la présence de lésions atrophiques de la rétine externe à bords nets de plus de $250 \,\mu m$ (aire de 0,05 mm²), associées à une perte de photorécepteurs, d'épithélium pigmentaire rétinien et de la choriocapillaire sous-jacente [38, 39] (fig. 7).

La définition de l'atrophie géographique repose donc actuellement sur l'OCT, même si les autres moyens diagnostiques (clichés couleurs, autofluorescence, etc.) permettent de compléter le bilan. On pourrait ajouter que la mesure de la surface de non-perfusion choriocapillaire



Fig. 7: Critères OCT définissant une atrophie de l'épithélium pigmentaire (EP) et de la rétine externe complète (cliché T. Desmettre, d'après [38]).

en OCT-angiographie peut correspondre à un paramètre plus en amont, montrant l'altération de la perfusion de l'épithélium pigmentaire [40].

Une nouvelle analyse à 24 mois chez 1097 patients de l'étude HARBOR publiée fin 2019 apporte un éclairage intéressant. Cette étude utilisait justement les critères CAM pour mesurer les plages d'atrophie chez les patients traités par ranibizumab [41]. Au terme de cette analyse, les auteurs n'ont pas observé de différence dans l'incidence ni dans la progression des plages d'atrophie en fonction des rythmes de traitements mensuel ou PRN. On notera que le taux d'extension de l'atrophie maculaire (0,39 mm/an) de cette étude est finalement similaire à celui de l'étude CATT (0,41 à 0,30 mm/an) et à ceux correspondant a priori à l'histoire naturelle de l'atrophie géographique (bras Sham des études CHROMA/SPECTRI: 0,34 mm/an).

La forte prévalence de l'atrophie géographique observée chez des patients naïfs de traitement par anti-VEGF suggère que cette atrophie fait partie de l'évolution naturelle de la maladie. Les conclusions de cette analyse appuient donc l'affirmation selon laquelle le traitement par ranibizumab dans la DMLA ne contribue pas à l'incidence ou à la progression de l'atrophie géographique [41].

Perspectives thérapeutiques

En France, les perspectives thérapeutiques à court terme concernent le mode d'administration (aflibercept en seringue pré-remplie prévu au printemps 2020 en France) et l'avènement du brolucizumab. Pour cette molécule, un agrément FDA (*Food and Drug Administration*) a été accordé en octobre 2019 et une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne a été obtenue en février 2020. Comme habituellement, les perspectives à plus long terme concernent des molécules en phase III, II et I dont certaines seulement parviendront à un stade clinique.

1. Brolucizumab

Le caractère contraignant de la prise en charge des formes exsudatives de la DMLA peut expliquer le décalage entre les résultats des études pivots et ceux des études dites "de vraie vie". Ces contraintes incitent à développer des traitements qui permettraient d'espacer les injections intravitréennes en gardant le même type d'efficacité sur la résorption des fluides associés aux néovaisseaux maculaires de la DMLA.

Le brolucizumab est un fragment d'anticorps de petite taille (25 kDa) à simple chaîne développé en greffant les régions complémentaires déterminantes d'un nouvel anticorps anti-VEGF-A sur un fragment d'origine humaine (*fig. 8*). Les études précliniques ont montré une pénétration vers la rétine et l'épithélium pigmentaire 1,7 à 2 fois plus importante que pour le ranibizumab. Les concepteurs de cette molécule recherchaient une haute affinité et un pouvoir inhibiteur important pour toutes les isoformes du VEGF-A.

Les résultats à 48 semaines des études HAWK (réalisée aux États-Unis) et HARRIER (réalisée en Europe et en Asie) ont été publiés il y a quelques mois dans *Ophthalmology* [42]. Ces 2 études ont comparé l'efficacité et l'innocuité du brolucizumab (6 mg dans HAWK et HARRIER, 3 mg dans HAWK uniquement) à l'aflibercept 2 mg utilisé comme traitement de référence.

Le premier objectif des études était d'évaluer la non-infériorité du brolucizumab par rapport à l'aflibercept en termes de gain d'acuité visuelle entre l'inclusion et la 48^e semaine. Le second objectif était de comparer l'évolution de l'acuité visuelle, les paramètres anatomiques des patients entre la 36^e et la 48^e semaine, et enfin la proportion de patients chez lesquels les injections de brolucizumab pouvaient être espacées de 12 semaines (Q12W). La figure 9 reprend le schéma général de ces études. On note que le schéma des injections est identique pour les deux molécules jusqu'à la 16^e semaine, ce qui a permis aux auteurs de comparer les résultats des deux anti-VEGF sur les signes d'activité néovasculaire.

Au terme des 48 semaines, l'étude montre la non-infériorité de chaque bras "brolucizumab" par rapport au bras "aflibercept" concernant l'évolution de l'acuité visuelle : dans l'étude HAWK, les gains moyens d'acuité visuelle étaient de +6,6 (brolucizumab 6 mg), de +6,1 (brolucizumab 3 mg) et de +6,8 (aflibercept 2 mg). Dans l'étude HARRIER, les gains moyens d'acuité visuelle étaient de +6,9 (brolucizumab 6 mg) et de +7,6 (aflibercept 2 mg, p < 0,001 pour chaque comparaison). En outre, à 48 semaines, plus de 50 % des yeux traités de façon trimestrielle (Q12W) par le brolucizumab 6 mg ont pu être maintenus à ce rythme de traitement. Les auteurs rapportent également une moindre activité néovasculaire chez les patients "brolucizumab" par rapport aux patients "aflibercept" à 16 semaines, alors que les rythmes de traitement ont été similaires : HAWK 24,0 contre 34,5 %, p = 0,001 et HARRIER 22,7 contre 32,2 %, p = 0,002.

L'étude est en faveur d'une meilleure réduction des phénomènes exsudatifs avec le brolucizumab avec, dans l'étude



Fig. 8: Une technologie innovante a permis d'élaborer une molécule de petite taille pouvant être hautement concentrée avec une grande pénétration tissulaire.



Fig. 9: Schéma de traitement des études HAWK et HARRIER. On note la possibilité pour les investigateurs d'adapter l'intervalle des retraitements par le brolucizumab de Q12 à Q8 en fonction des signes d'activité néovasculaire.

HAWK, la réduction de l'épaisseur de la rétine centrale plus importante dans le groupe "brolucizumab 6 mg" $(-172 \mu m)$ que dans le groupe "aflibercept" (-143,7 μm , p = 0,001). De même dans l'étude HARRIER avec -193,8 μm pour le brolucizumab 6 mg et -143,9 μm pour l'aflibercept (p < 0,001). Enfin, la tolérance générale du brolucizumab était comparable à celle de l'aflibercept et en cohérence avec les données publiées sur les autres anti-VEGF.

Bien sûr, c'est lorsque le médicament sera en utilisation courante que les utilisateurs pourront discuter le bénéfice clinique réel apporté par le brolucizumab (*fig. 10*).

2. Perspectives à plus long terme

Le *tableau II*, adapté de la publication de Al Khersan [43], regroupe les principales molécules à l'étude.

Conclusion

Les éléments importants nous semblent d'abord la modification progressive de la nomenclature des éléments de la DMLA. L'utilisation d'une nomenclature standard et consensuelle pourra faciliter les échanges entre les équipes et surtout aider la comparaison des groupes de patients composant les études.

Les notions concernant l'atrophie permettent probablement d'aborder la thérapeutique de façon plus sereine. Les dernières analyses utilisant l'OCT incitent à penser que le développement de plages d'atrophie chez les patients traités par anti-VEGF reflète surtout le développement de la maladie et non un effet secondaire du traitement. Il faudra bien sûr rester prudents, en particulier chez les patients tels ceux ayant des néovaisseaux maculaires de type 3 plus enclins à majorer les phénomènes d'atrophie maculaire.

Les progrès de l'imagerie, en particulier de l'OCT, permettent progressivement

POINTS FORTS

- L'avènement d'une nomenclature standard et consensuelle vise à faciliter les échanges entre les équipes et surtout aider la comparaison des groupes de patients composant les études.
- Les dernières analyses utilisant l'OCT incitent à penser que le développement de plages d'atrophie chez les patients traités par anti-VEGF reflète surtout le développement de la maladie et non un effet secondaire du traitement.
- Les progrès de l'imagerie, en particulier de l'OCT, permettent de mieux comprendre la pathogénie des néovaisseaux de type 3 et des vasculopathies polypoïdales choroïdiennes.
- Les progrès thérapeutiques s'annoncent avec des molécules permettant de diminuer les contraintes associées aux traitements anti-VEGF.



Fig. 10: Résultat principal des études HAWK et HARRIER illustrant la non-infériorité du brolucizumab vs aflibercept pour le gain d'acuité visuelle à la semaine 48 (d'après [42]).

Molécule	Laboratoire	Stade de développement	Structure/mécanisme d'action
Brolucizumab	Novartis	Phase III achevée	Fragment d'anticorps anti-VEGF-A
Abicipar pegol	Allergan	Phase III achevée	DARPin antagoniste du VEGF-A
OPT-302	Ophthea	Phase IIb résultats attendus	Anti-VEGF-C et VEGF-D
Conbercept	Chengdu Kanghong Biotech	Phase III en cours	Anti-VEGFR1/2
KSI-301	Kodiak Sciences	Phase lb en cours	Anti-VEGF biopolymère
X-82	Tyrogenex	Phase II achevée	Anti-VEGF-A/PDGFR par voie orale
Faricimab	Roche	Phase III en cours	Anticorps bispécifique Ang-2 et VEGF-A
Pazopanib	GlaxoSmithKline	Phase IIb achevée	Inhibiteur de protéine kinase des VEGF et PDGF
LHA510	Alcon	Phase II achevée	Anti-VEGF-A
PAN-90806	PanOptica	Phase I/II en cours	Inhibiteur de protéine kinase des VEGF-A et PDGF
Ranibizumab PDS	Genentech	Phase III en cours	Système à libération prolongée anti-VEGF-A
GB-102	GrayBug Vision	Phase IIb en démarrage	Nanoparticules encapsulant un inhibiteur de la protéine kinase des VEGF et PDGF
Hydrogel depot	Ocular Therapeutix	Phase I en cours	Libération prolongée d'un anti-VEGF-A
Durasert	pSivida	Préclinique	Inhibiteur de protéine kinase des VEGF-A et PDGF
ENV1305	Envisia Therapeutics	Préclinique	Libération prolongée d'un anti-VEGF-A
AVA-101	Adverum Biotechnologies	Phase lla achevée	Thérapie génique
ADVM-022/ADVM- 032	Adverum Biotechnologies	Phase I en cours	Thérapie génique
AAV2-sFLT01	Genzyme (Sanofi)	Phase I achevée	Thérapie génique
RGX-314	Regenxbio	Phase IIb à venir	Thérapie génique
Retinostat	Oxford Biomedica	Phase l achevée	Thérapie génique anti-endostatine et angiostatine

Tableau II: Principales molécules actuellement évaluées pour le traitement des formes exsudatives de la DMLA (d'après [43]).

de mieux comprendre la pathogénie des néovaisseaux de type 3 et des vasculopathies polypoïdales choroïdiennes. Enfin, les progrès thérapeutiques s'annoncent enfin avec des molécules permettant de diminuer les contraintes associées aux traitements anti-VEGF. C'est probablement surtout cet élément que retiendrons les patients.

BIBLIOGRAPHIE

- 1. SPAIDE RF, JAFFE GJ, SARRAF D et al. Consensus nomenclature for reporting neovascular age-related macular degeneration data: consensus on neovascular age-related macular degeneration nomenclature study group. *Ophthalmology*, 2019 [Epub ahead of print].
- 2. D'SOUZA Y, JONES CJ, BONSHEK R. Glycoproteins of drusen and drusen-like lesions. *J Mol Histol*, 2008;39:77-86.

- 3. FERNANDEZ-GODINO R, PIERCE EA, GARLAND DL. Extracellular matrix alterations and deposit formation in AMD. *Adv Exp Med Biol*, 2016;854:53-58.
- 4. ULSHAFER RJ, ALLEN CB, NICOLAISSEN B JR et al. Scanning electron microscopy of human drusen. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1987;28:683-689.
- 5. HOLZ FG, PAULEIKHOFF D, KLEIN R et al. Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. Am J Ophthalmol, 2004;137:504-510.
- ISHIBASHI T, PATTERSON R, OHNISHI Y et al. Formation of drusen in the human eye. Am J Ophthalmol, 1986;101:342-353.
- 7. SPRAUL CW, LANG GE, GROSSNIKLAUS HE et al. Histologic and morphometric analysis of the choroid, Bruch's membrane, and retinal pigment epithelium in postmortem eyes with age-related macular degeneration and histologic examination of surgically excised choroidal neovascular membranes. Surv Ophthalmol, 1999;44:S10-S32.
- 8. THOMPSON RB, REFFATTO V, BUNDY JG et al. Identification of hydroxyapatite

spherules provides new insight into subretinal pigment epithelial deposit formation in the aging eye. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015;112:1565-1570.

- 9. PILGRIM MG, LENGYEL I, LANZIROTTI A et al. Subretinal pigment epithelial deposition of drusen components including hydroxyapatite in a primary cell culture model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017;58:708-719.
- BOSKEY AL, POSNER AS. Extraction of a calcium-phospholipid-phosphate complex from bone. *Calcif Tissue Res*, 1976;19:273-283.
- 11. YOO TK, KIM SH, KWAK J et al. Association between osteoporosis and age-related macular degeneration: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018;59:AMD132-AMD142.
- 12. HAUSSLER MR, JURUTKA PW, MIZWICKI M et al. Vitamin D receptor (VDR)mediated actions of 1 alpha, 25(OH)(2) vitamin D(3): genomic and non-genomic mechanisms. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011;25:543-559.

- 13. ANNWEILER C, DROUET M, DUVAL GT *et al.* Circulating vitamin D concentration and age-related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 2016;88:101-112.
- 14. MERLE B, SILVER R, ROSNER B et al. Associations between vitamin d intake and progression to incident advanced age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017;58:4569-4578.
- 15. PAREKH N, CHAPPELL RJ, MILLEN AE *et al.* Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 through 1994. *Arch Ophthalmol*, 2007;125:661-669.
- 16. REYNOLDS R, ROSNER B, SEDDON JM. Dietary omega-3 fatty acids, other fat intake, genetic susceptibility, and progression to incident geographic atrophy. *Ophthalmology*, 2013;120:1020-1028.
- 17. GASS JD, JALLOW S, DAVIS B. Adult vitelliform macular detachment occurring in patients with basal laminar drusen. *Am J Ophthalmol*, 1985;99:445-459.
- 18. FRIEDMAN D, PARKER JS, KIMBLE JA et al. Quantification of fluoresceinstained drusen associated with agerelated macular degeneration. *Retina*, 2012;32:19-24.
- 19. PAULEIKHOFF D, ZUELS S, SHERAIDAH GS et al. Correlation between biochemical composition and fluorescein binding of deposits in Bruch's membrane. *Ophthalmology*, 1992;99:1548-1553.
- 20. RUSSELL SR, MULLINS RF, SCHNEIDER BL et al. Location, substructure, and composition of basal laminar drusen compared with drusen associated with aging and age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol, 2000;129: 205-214.
- 21. SAKURADA Y, PARIKH R, GAL-OR O *et al.* Cuticular drusen: risk of geographic atrophy and macular neovascularization. *Retina*, 2020;40:257-265.
- 22. HARTNETT ME, WEITER JJ, STAURENGHI G et al. Deep retinal vascular anomalous complexes in advanced age-related macular degeneration. Ophthalmology, 1996;103:2042-2053.
- MONSON DM, SMITH JR, KLEIN ML et al. Clinicopathologic correlation of retinal angiomatous proliferation. Arch Ophthalmol, 2008;126:1664-1668.
- 24. SACCONI R, SARRAF D, GARRITY S *et al.* Nascent type 3 neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*, 2018;2:1097-1106.
- 25. SPAIDE RF. New proposal for the pathophysiology of type 3 neovasculariza-

tion as based on multimodal imaging findings. *Retina*, 2019;39:1451-1464.

- 26. Bo Q, YAN Q, SHEN M et al. Appearance of polypoidal lesions in patients with polypoidal choroidal vasculopathy using swept-source optical coherence tomographic angiography. JAMA Ophthalmol, 2019;137:642-650.
- 27. YANNUZZI LA, SORENSON J, SPAIDE RF et al. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina*, 1990;10:1-8.
- YANNUZZI LA, SORENSON J, SPAIDE RF et al. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). 1990. Retina, 2012;32:1-8.
- 29. BINDEWALD A, SCHMITZ-VALCKENBERG S, JORZIK JJ et al. Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration. Br J Ophthalmol, 2005;89:874-878.
- 30. EINBOCK W, MOESSNER A, SCHNUR-RBUSCH UE *et al.* Changes in fundus autofluorescence in patients with age-related maculopathy. Correlation to visual function: a prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2005;243:300-305.
- 31. HOLZ FG, BINDEWALD-WITTICH A, FLECKENSTEIN M *et al.* Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007;143:463-472.
- 32. SHEN LL, LIU F, NARDINI HG et al. Reclassification of fundus autofluorescence patterns surrounding geographic atrophy based on progression rate: a systematic review and meta-analysis. *Retina*, 2019;39:1829-1839.
- 33. FLECKENSTEIN M, MITCHELL P, FREUND KB et al. The progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. Ophthalmology, 2018;125:369-390.
- 34. MARTIN DF, MAGUIRE MG, FINE SL *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*, 2012;119:1388-1398.
- 35. GRUNWALD JE, DANIEL E, HUANG J *et al.* Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, 2014;121:150-161.
- 36. GRUNWALD JE, PISTILLI M, DANIEL E et al. Incidence and growth of geographic atrophy during 5 years of comparison of age-related macular degeneration treatments trials. Ophthalmology, 2017;124:97-104.

- 37. SADDA SR, TUOMI LL, DING B et al. Macular atrophy in the HARBOR Study for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2018;125:878-886.
- 38. HOLZ FG, SADDA SR, STAURENGHI G et al. Imaging protocols in clinical studies in advanced age-related macular degeneration: recommendations from classification of atrophy consensus meetings. *Ophthalmology*, 2017;124:464-478.
- 39. SADDA SR, GUYMER R, HOLZ FG et al. Consensus definition for atrophy associated with age-related macular degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. Ophthalmology, 2018;125:537-548.
- 40. TAKASAGO Y, SHIRAGAMI C, KOBAYASHI M et al. Macular atrophy findings by optical coherence tomography angiography compared with fundus autofluorescence in treated exudative age-related macular degeneration. *Retina*, 2019;39:296-302.
- 41. GUNE S, ABDELFATTAH NS, KARAMAT A et al. Spectral-domain OCT-based prevalence and progression of macular atrophy in the HARBOR Study for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology, 2019 [Epub ahead of print].
- 42. DUGEL PU, KOH A, OGURA Y et al. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2020;127:72-84.
- 43. AL-KHERSAN H, HUSSAIN RM, CIULLA TA et al. Innovative therapies for neovascular age-related macular degeneration. Expert Opin Pharmacother, 2019;20:1879-1891.

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