

■ Revues générales

Les nouveaux marqueurs d'imagerie de la DMLA néovasculaire pour une prise en charge individualisée

RÉSUMÉ : L'OCT est l'outil le plus largement utilisé pour le diagnostic et le suivi des patients atteints de DMLA, ainsi que pour guider la démarche clinique et évaluer la réponse thérapeutique. Certains biomarqueurs basés sur l'OCT ont une valeur pratique lors de l'évaluation initiale et du suivi du traitement. L'épaisseur centrale de la rétine a été l'un des premiers biomarqueurs identifiés en OCT. D'autres biomarqueurs qualitatifs et quantitatifs fournissent un nouvel aperçu de l'activité de la maladie et offrent une valeur pronostique supérieure plus adaptée.

L'importance des fluides rétinien et de leur localisation sera abordée. Ensuite, les altérations structurales rétinien seront analysées en détail. Enfin, les altérations de l'interface vitréo-rétinienne et de la choroïde seront évoquées. La technologie OCT évoluant rapidement, de nouveaux biomarqueurs rétinien sont continuellement décrits.



O. SEMOUN

Service d'Ophtalmologie, CHI de CRÉTEIL ;
Institut d'Ophtalmologie du Panthéon, PARIS.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de cécité légale chez les personnes âgées, en particulier dans les pays développés, et touche jusqu'à 18 % des adultes de plus de 85 ans [1]. La DMLA néovasculaire (nDMLA) ne représente qu'une partie (moins de 10 %) du nombre total de DMLA, toutefois cette forme est responsable de la majorité des cas de perte visuelle sévère [2].

Une approche d'imagerie multimodale doit être utilisée dans le diagnostic de nDMLA, à savoir l'angiographie à la fluorescéine (FA), l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG), la tomographie par cohérence optique (OCT) et l'angio-OCT. Cependant, l'OCT reste l'examen clé pour apprécier l'atteinte des structures rétinien et la réponse thérapeutique [3].

Le terme "biomarqueur" comprend les altérations morphologiques et structurales fournissant des informations sur la sévérité d'une maladie [4]. L'OCT

permet d'identifier des biomarqueurs spécifiques associés à l'acuité visuelle (AV) et de fournir des informations sur la récupération visuelle après traitement par anti-VEGF afin d'offrir une prise en charge efficace et personnalisée.

■ Les biomarqueurs OCT dans la nDMLA

Ils peuvent être divisés en deux catégories : d'une part, ceux caractérisant la distribution rétinienne des fluides et, d'autre part, les biomarqueurs structuraux au sein des couches chorio-rétiniennes ou de l'interface vitréo-maculaire.

Les fluides rétinien observés reflètent la présence d'une néovascularisation maculaire (MNV), tandis que les biomarqueurs structuraux peuvent être observés à la fois dans la DMLA exsudative et sèche comme de simples témoins de la progression de la maladie.

Revue générale

La mesure de l'épaisseur rétinienne centrale (CRT) est le plus courant et l'un des premiers biomarqueurs identifiés dans la littérature [5]. Il s'agit d'un paramètre simple et intuitif pour l'évaluation et la surveillance. De plus, il a été démontré que la fluctuation de l'épaisseur rétinienne secondaire à l'activité exsudative a des conséquences négatives sur l'AV finale sous traitement. Bien que la fluctuation dans tous les compartiments rétiens ait un impact négatif sur l'AV, celle concernant le fluide intrarétinien a l'influence la plus délétère [6].

Bien que très utile, la CRT à elle seule ne suffit pas. D'une part, la précision de sa détermination par les différents logiciels est souvent mise en défaut, à cause d'erreurs de segmentation et surtout en présence d'un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP). D'autre part, la CRT n'est pas un facteur prédictif précis de la fonction visuelle, comme le montrent les études qui prennent en compte d'autres paramètres tels que la localisation des fluides, la fibrose et l'intégrité des couches rétiennes [7].

Distribution des fluides rétiens comme biomarqueurs OCT

La nDMLA est caractérisée par la croissance de vaisseaux choroïdiens anormaux (MNV), traversant la membrane de Bruch (BM) et proliférant dans l'espace de l'épithélium pigmentaire sous-rétinien

(EPR). Ces vaisseaux peuvent s'étendre dans les couches sous-rétiennes et intrarétiniennes. L'exsudation due à l'immaturité de ces vaisseaux entraîne souvent une accumulation de liquide. La connaissance de la distribution des fluides dans les couches rétiennes dans la nDMLA est essentielle. Plus précisément, nous pouvons distinguer le liquide cystoïde intrarétinien (IRF), le liquide sous-rétinien (LSR) et le décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP).

1. Fluide intrarétinien

Le fluide intrarétinien (IRF) peut être défini comme une accumulation cystoïde de liquide dans les couches rétiennes internes, généralement associée à un épaississement rétinien accru. Il est habituellement lié aux MNV de type 2 et de type 3, mais peut également être associé aux MNV de type 1, à des stades avancés de la maladie [8].

De nombreuses revues de littérature ont démontré que l'IRF est le biomarqueur pronostique le plus péjoratif, associé à un risque plus élevé de perte visuelle et de développement de fibrose ou d'atrophie.

La présence initiale d'IRF est souvent associée à la fois à une mauvaise VA et à une amélioration visuelle plus faible après un traitement (fig. 1) [3]. Un épaississement rétinien isolé, comparativement à la dernière visite, peut être considéré comme secondaire à de l'IRF et doit être traité, même en l'absence de logettes cystoïdes.

2. Fluide sous-rétinien

Le fluide sous-rétinien (SRF) est décrit comme une exsudation se produisant entre le bord extérieur des photorécepteurs et le bord intérieur de l'EPR (fig. 2). Il s'agit du fluide le plus fréquent dans les MNV de type 1, mais il peut également se voir dans les types 2. Dans la MNV de type 3, le SRF est couramment associé à l'IRC recouvrant le DEP [8]. La présence de SRF est souvent associée à des résultats visuels plus élevés et des taux d'atrophie plus faibles, par rapport à l'IRC [8].

Schmidt-Erfurth *et al.* ont constaté que le pronostic visuel se détériorait progressivement lorsque le SRF était associé à un DEP ou à l'IRF, avec la pire AV chez les patients avec SRF associée à la fois à l'IRF et à un DEP (SRF + IRC + PED) [9].

L'association de la présence du SRF avec une meilleure AV et son rôle supposé "protecteur" contre l'atrophie fait l'objet d'une controverse. L'étude FLUID n'a pas retrouvé de différence d'AV lorsqu'une petite quantité de SRF (≤ 200 μ m rétro-fovéal) était tolérée [10]. L'étude CATT a montré que les yeux avec SRF fovéal initial avaient une meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) plus élevée à 5 ans de suivi et a évoqué l'hypothèse de facteurs neuroprotecteurs et trophiques pour rétine sus-jacente [11]. Cependant, Sadda *et al.* sont en désaccord avec ce rôle protecteur du SRF, en s'appuyant notamment sur l'étude HARBOR [12].



Fig. 1 : Fluide intrarétinien (flèche) dans le cadre d'une MNV de type 3.

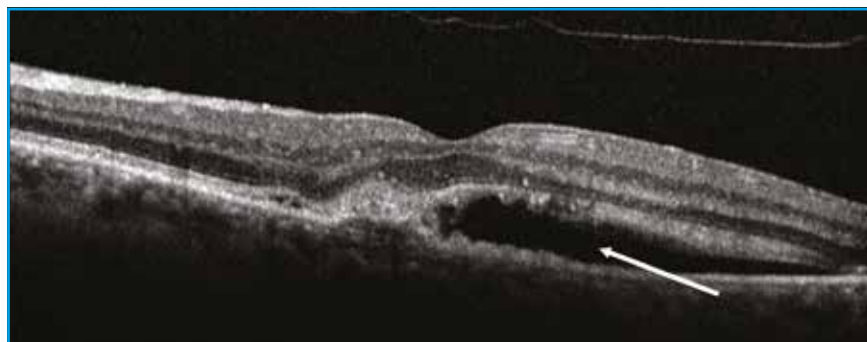


Fig. 2 : Fluide sous-rétinien (ou DSR) (flèche).

Revue générale

Un type particulier de FSR appelé “gris” présente un aspect hyperréfectif à bord flou avec épaissement rétinien (**fig. 3**). Il est corrélé à un mauvais pronostic visuel lorsqu’il n’est pas traité.

3. Fluide sous l’EPR

Le DEP séreux est défini comme une séparation liquide entre l’EPR et la membrane de Bruch (**fig. 4**). Sa présence semble être moins déterminante pour le pronostic visuel que celle d’IRF ou de SRF. Cependant, les patients peuvent développer une atrophie rétinienne lors de la résolution complète du DEP [13]. La diminution de la hauteur du DEP n’est classiquement pas associée à une amélioration de l’AV [14].

Biomarqueurs structuraux

1. Intégrité de la couche des photorécepteurs

L’altération ou la perte des photorécepteurs sont fréquentes dans nDMLA et sont considérées comme des facteurs fonctionnels péjoratifs [15]. Il est possible d’identifier en OCT trois bandes hyper-réfectives dans la couche des photorécepteurs : la membrane limitante externe (ELM), la zone ellipsoïde (EZ) et la zone d’interdigitation (IZ). Dans la nDMLA, la perturbation de l’ELM fovéale [16] et de l’EZ fovéale [16] a été associée à une AV compromise avant et après un traitement anti-VEGF. Ces bandes peuvent parfois être restaurées après traitement.

2. Points hyperréfectifs (HRD)

Ce sont des lésions rétinienne bien définies d’environ 20 à 40 µm de diamètre avec une réflectivité équivalente ou supérieure à l’EP en OCT qui ont été décrites dans différentes maladies rétinienne telles que la DMLA, la rétinopathie diabétique, l’occlusion veineuse rétinienne et la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC). Dans la nDMLA, ces lésions sont dispersées dans

toutes les couches rétinienne, en particulier autour des espaces cystoïdes [17].

Leur nature est discutée. Il pourrait s’agir de migration des cellules de l’EP et des cellules microgliales. Leur persistance après traitement pourrait être associée à une AV médiocre. La persistance d’un nombre élevé d’HRD serait observée chez les non-répondeurs.

3. Tubulations rétinienne externes (ORT)

Ce sont des lésions situées fréquemment dans la couche nucléaire externe,

décrites par Zweifel *et al.* en 2009 [18]. Il s’agit de structures hyporéfectives entourées d’une bande hyperréfective. Leur aspect tubulaire est mieux apprécié en OCT en face. Les ORT se développent aux stades avancés de la DMLA, sont associées à la présence de MNV et d’atrophie géographique et à un moins bon pronostic visuel.

4. Matériel hyperréfectif sous-rétinien (SHRM)

Cette lésion située entre la rétine neuro-sensorielle et l’EPR (**fig. 5**) [19] est fréquente et persiste souvent après trai-

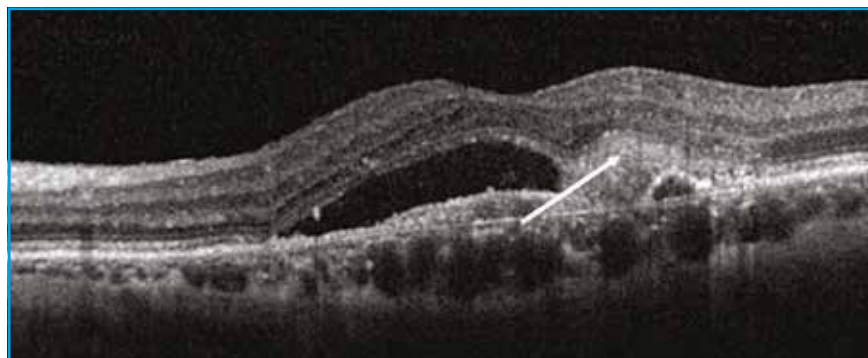


Fig. 3 : Fluide sous-rétinien de type “gris” (flèche).

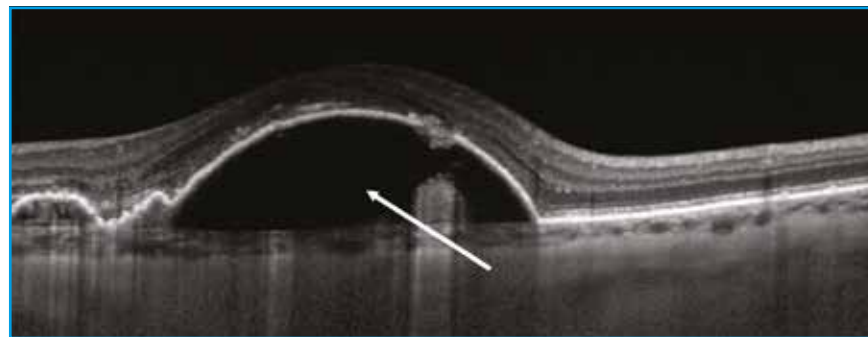


Fig. 4 : Fluide sous l’épithélium pigmentaire.

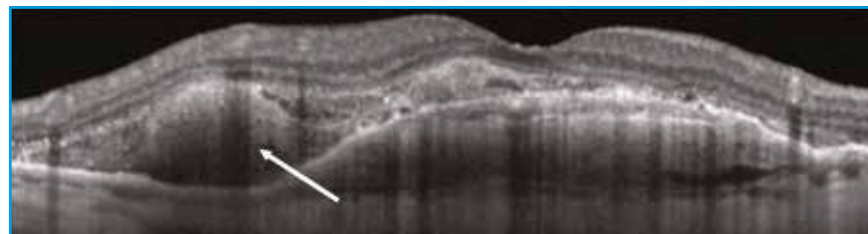


Fig. 5 : Matériel hyperréfectif sous-rétinien (SHRM).

POINTS FORTS

- Les biomarqueurs d'imagerie permettent de mieux appréhender le diagnostic et le pronostic, pour une individualisation du traitement.
- L'OCT est l'examen clé.
- Une bonne reconnaissance et distinction des fluides rétinien est indispensable.
- Certains biomarqueurs ne nécessitent pas de traitement.
- Ces biomarqueurs sont en constante évolution dans la littérature.

tement anti-VEGF. Sa nature n'est pas bien connue, il pourrait s'agir de fluide, de fibrine, de sang, de néovaisseaux. Sa présence est associée à une mauvaise AV, quelle que soit sa taille. En OCTA, les composantes vasculaires et avasculaires du SHRM peuvent être différenciées.

5. Déchirures de l'épithélium pigmentaire rétinien

Elles représentent une complication bien connue de la nDMLA, qui survient surtout chez des patients ayant un DEP préexistant. Elles peuvent être spontanées ou faire suite à un traitement au laser thermique, une thérapie photodynamique ou une traitement anti-VEGF. Chan *et al.* ont rapporté qu'une

hauteur de DEP > 400 µm est le seul facteur de risque significatif de déchirure après injection de bévaccizumab [20].

Des irrégularités de l'EPR le long du DEP et de petites interruptions du DEP ont également été signalées comme facteurs prédictifs de déchirures imminentes sous anti-VEGF. L'EPR rétracté présente un contour irrégulier, une hyperréflexivité dense et un effet d'ombrage en dessous. La rétine neurosensorielle sus-jacente reste intacte avec ou sans FSR. Dans la zone où la couche RPE est absente, la choroïde nue est hyperréflexive. L'AV après déchirure de l'EPR est variable selon le contrôle de l'exsudation et le remodelage tissulaire. Une mauvaise AV est plus fréquente en cas d'atteinte fovéale.

La poursuite du traitement anti-VEGF après déchirure semble réduire le développement de la fibrose et diminue le risque de développement de cicatrices disciformes.

6. Altérations de l'interface vitéo-maculaire

Les altérations vitéo-maculaires ont été identifiées comme de nouveaux facteurs de risque de DMLA [21], en particulier l'adhésion vitéo-maculaire et la traction. Pour beaucoup d'auteurs, la relation entre l'adhésion et le développement de MNV exsudatifs n'est pas causale mais corrélée, l'exsudation et la fibrose rendant l'adhésion vitréenne plus forte et plus stable. La présence d'une adhésion pourrait également être corrélée à un nombre plus important d'injections intravitréennes. La traction vitéo-maculaire pourrait être responsable d'altérations rétinien internes et externes et d'une inflammation chronique.

■ Biomarqueurs choroïdiens

1. Excavations préchoroïdiennes (prechoroidal clefts)

Ce sont des cavités hyporéflexives courbées vers l'extérieur entre le composant fibreux profond du DEP et la choroïde hyperréflexive sous-jacente (*fig. 6*). Les DEP fibrovasculaires chroniques recevant des injections d'anti-VEGF semblent développer des bandes hyper-réflexives sous l'EPR, ou signe de l'oignon. Près de la base du DEP (adjacent à la choroïde), un complexe fusiforme hyporéflexif va apparaître sous l'effet de forces rétractives et exsudatives [22]. Ces lésions maintiennent une bonne acuité visuelle, probablement parce que le processus est confiné à cet espace et inhibé par le traitement anti-VEGF.

Les DEP avec signe de l'oignon pourraient être à risque moindre de développer une déchirure de l'EP en raison de l'effet stabilisant de ce complexe tissulaire.

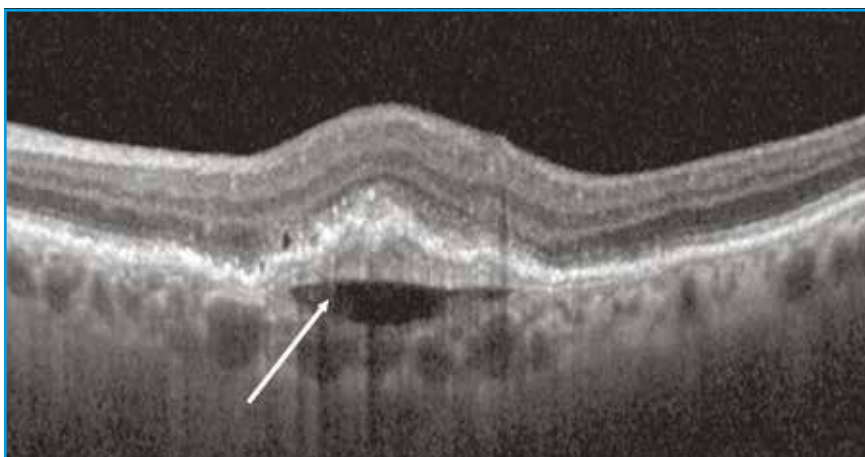


Fig. 6 : Excavation préchoroïdienne (prechoroidal cleft) (flèche). D'après C. Metrangola *et al.* *J Ophthalmol*, 2021;2021:9994098.

Revue générale

2. Cavernes choroïdiennes

Elles ont été décrites comme des structures sphériques ou polyédriques non réfléchissantes en OCT en face et en coupe OCT sans signal de flux en OCTA [23]. Elles pourraient être présentes chez des sujets sains ainsi que dans différentes pathologies rétinienues dégénératives, caractérisées par une atrophie de la rétine et de l'EPR. Elles pourraient correspondre à des vaisseaux fantômes non perfusés ou des structures riches en lipides, et sont souvent associées à une atrophie géographique ou un tissu néovasculaire. Elles n'ont pas de signification pathologique (*fig. 7*).

3. Épaisseur choroïdienne rétrofovéale et volume choroïdien

L'évaluation de ces paramètres a été améliorée avec les dernières Swept source OCT mais la reproductibilité des mesures est encore incertaine.

L'hypoperfusion choroïdienne est considérée par certains comme un facteur favorisant du développement et de la progression de la nDMLA. Aucune corrélation n'a été démontrée entre l'épaisseur choroïdienne et la récupération visuelle après traitement, ou la réponse thérapeutique aux anti-VEGF. La pachychoïde est caractérisée par la présence d'une

épaisseur choroïdienne accrue associée à une dilatation de la couche choroïdienne externe.

Elle est associée à différentes manifestations cliniques, en particulier la CRSC et une néovascularisation choroïdienne appelée néovasculopathie pachychoïde (PNV). Ces manifestations diffèrent de la nDMLA.

4. Index vasculaire choroïdien (CVI)

Cet index est défini comme la proportion de la surface de la lumière vasculaire choroïdienne sur la surface totale choroïdienne en OCT. Ce paramètre devrait être plus pertinent que l'épaisseur choroïdienne si l'hypothèse hypoxique de la progression de la DMLA est avérée.

Conclusion

L'identification de biomarqueurs spécifiques permet d'apprécier le pronostic visuel des patients, avant même l'initiation du traitement dans la nDMLA. Ces biomarqueurs peuvent fournir des informations sur la réponse thérapeutique attendue et permettent d'évaluer la progression de la maladie et la réponse au traitement, quelles que soient les altérations de l'AV. De plus, les biomarqueurs OCT peuvent être utiles pour réduire le

fardeau thérapeutique des traitements anti-VEGF et pour adapter l'approche à chaque patient atteint de nDMLA.

Parfois, les biomarqueurs peuvent aider à identifier le bon moment pour arrêter le traitement intravitréen chez les patients ne présentant plus d'amélioration. Ainsi, les biomarqueurs OCT sont adaptés pour prédire l'AV chez les patients atteints de nDMLA et pour guider le traitement et le suivi de ces patients, améliorant ainsi la qualité de la prise en charge.

BIBLIOGRAPHIE

- DAIEN V, FINGER RP, TALKS JS *et al.* Evolution of treatment paradigms in neovascular age-related macular degeneration: a review of real-world evidence. *Br J Ophthalmol*, 2021;105:1475-1479.
- SINGH SR, LUPIDI M, MISHRA SB *et al.* Unique optical coherence tomographic features in age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 2020;65:451-457.
- LAI TT, HSIEH YT, YANG CM *et al.* Biomarkers of optical coherence tomography in evaluating the treatment outcomes of neovascular age-related macular degeneration: a real-world study. *Sci Rep*, 2019;9:529.
- PHADIKAR P, SAXENA S, RUIA S *et al.* Elliott. The potential of spectral domain optical coherence tomography imaging based retinal biomarkers. *Int J Ret Vitreous*, 2017;3:1-10.
- SCHMIDT-ERFURTH U, WALDSTEIN SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 2016;50:1-24.
- CHAKRAVARTHY U, HAVILIO M, SYNTOSI A *et al.* Impact of macular fluid volume fluctuations on visual acuity during anti-VEGF therapy in eyes with nAMD. *Eye*, 2021;35:2983-2990.
- OU WC, BROWN DM, PAYNE JF *et al.* Relationship between visual acuity and retinal thickness during anti-vascular endothelial growth factor therapy for retinal diseases. *Am J Ophthalmol*, 2017;180:8-17.
- 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.

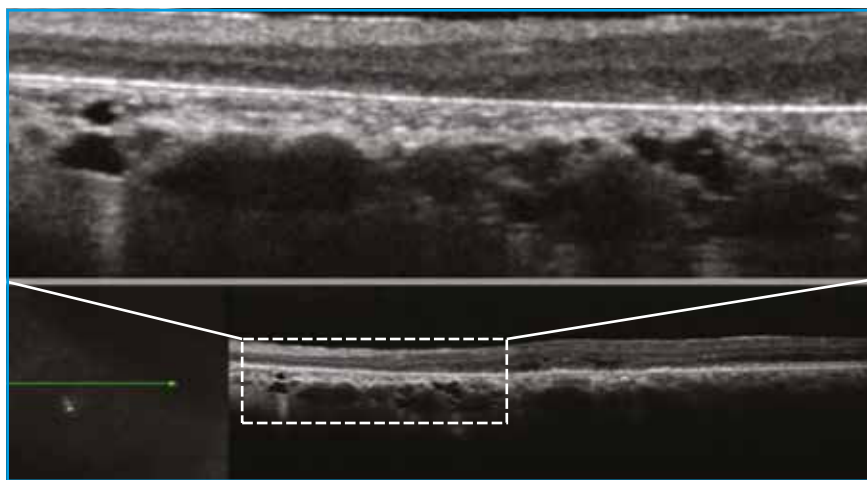


Fig. 7 : Caverne choroïdienne. D'après Querques G *et al.* IOVS, 2016.

9. SCHMIDT-ERFURTH U, KLIMSCHA S, WALDSTEIN SM *et al.* A view of the current and future role of optical coherence tomography in the management of age-related macular degeneration. *Eye*, 2017;31:26-44.
10. GUYMER RH, MARKEY CM, McALLISTER IL *et al.* Tolerating subretinal fluid in neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab using a treat-and-extend regimen: FLUID study 24-month results. *Ophthalmology*, 2019;126:723-734.
11. JAFFE GJ, YING GS, TOTH CA *et al.* Macular morphology and visual acuity in year five of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, 2019;126:252-260.
12. SADDA SR, GUYMER R, MONE JM *et al.* Anti-vascular endothelial growth factor use and atrophy in neovascular age-related macular degeneration: systematic literature review and expert opinion. *Ophthalmology*, 2020;127:648-659.
13. SARRAF D, LONDON NJ, KHURANA ET AL RN *et al.* Ranibizumab treatment for pigment epithelial detachment secondary to neovascular age-related macular degeneration: post hoc analysis of the HARBOR study. *Ophthalmology*, 2016;123:2213-2224.
14. ACH T, HOEH AE, RUPPENSTEIN M *et al.* Dithmar, "Intravitreal bevacizumab in vascular pigment epithelium detachment as a result of subfoveal occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*, 2010;30:1420-1425.
15. CURCIO CA, MEDEIROS NE, MILLIGAN CL. Photo-receptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996;37:1236-1249.
16. WORONKOWICZ M, LIGHTMAN S, TOMKINS-NETZER O. The prognostic value of total macular external limiting membrane and ellipsoid zone damage for clinical outcome in treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020;258:2373-2378.
17. COSCAS G, COSCAS F, VISMARA S *et al.* Clinical features and natural history of AMD on OCT. *Optical Coherence Tomography in Age-Related Macular Degeneration*, Springer, Berlin, Germany, 2009.
18. ZWEIFEL SA, ENGELBERT M, LAUD K *et al.* Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol*, 2009;127:1596-1602.
19. WILLOUGHBY AS, YING GS, TOTH CA *et al.* Subretinal hyperreflective material in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, 2015;122:1846.e5-1853.e5.
20. CHAN CK, ABRAHAM P, MEYER CH *et al.* Optical coherence tomography-measured pigment epithelial detachment height as a predictor for retinal pigment epithelial tears associated with intravitreal bevacizumab injections. *Retina*, 2010;30:203-211.
21. MAIER M, PFROMMER S, BURZER S *et al.* Vitreomacular interface and posterior vitreomacular adhesion in exudative age-related macular degeneration (AMD): an OCT-based comparative study. *Klin Monbl Augenheilk*, 2012;229:1030-1035.
22. RAHIMY E, FREUND KB, LARSEN M *et al.* Multilayered pigment epithelial detachment in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2014;34:1289-1295.
23. DOLZ-MARCO R, GLOVER JP, GAL-OR O *et al.* Choroidal and sub-retinal pigment epithelium caverns: multimodal imaging and correspondence with friedman lipid globules. *Ophthalmology*, 2018;125:1287-1301.

L'auteur a déclaré être consultant pour Novartis, Bayer, AbbVie, Horus.