

Le dossier – DMLA: aspects thérapeutiques

Classification des néovaisseaux maculaires, quelles conséquences pratiques ?

RÉSUMÉ: La classification des lésions néovasculaires dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) n'a d'intérêt que si elle engendre des modifications de pratique pour nos patients. Ainsi, trois types de néovaisseaux maculaires (NVM) ont été identifiés selon leur localisation anatomique dans la rétine. Ces trois types de NVM correspondent à des pronostics visuels différents, surtout liés aux complications à type de fibrose ou d'atrophie qui peuvent les accompagner. Par ailleurs, le besoin en anti-VEGF pour maîtriser le processus exsudatif peut aussi varier du simple au double en fonction du type de NVM. Cela permet d'individualiser au mieux le suivi du patient tout au long de sa maladie.



T. MATHIS

Hôpital de la Croix-Rousse,
Université Claude Bernard Lyon 1, LYON.

Avant l'avènement des anti-VEGF dans le traitement de la DMLA exsudative, la sémiologie néovasculaire était généralement bien décrite car le pronostic des patients dépendait fortement de la localisation du néovaisseau. De plus, les traitements au laser qui pouvaient être proposés dépendaient eux aussi du type de néovaisseau : photothérapie dynamique pour les néovaisseaux choroïdiens occultes, et photocoagulation directe en cas de néovaisseaux choroïdiens visibles. En agissant sur tous les types de néovaisseaux, les anti-VEGF ont une efficacité importante. Cependant, en pratique clinique, peu de données sont disponibles sur l'évolution sous traitement de ces types de néovaisseaux, ainsi que sur les modalités de suivi de chacun. Cette revue fait le point sur les différents types de néovaisseaux pouvant compliquer une DMLA, et sur la façon de les aborder et de les traiter.

Trois types de néovaisseaux en DMLA

La DMLA est, comme son nom l'indique, une maladie dégénérative qui évolue

vers une atrophie du tissu rétinien au stade ultime. Sous certains facteurs de croissance, dont le VEGF, une néovascularisation peut se développer, pouvant être à l'origine d'une exsudation dans et sous la rétine. Grâce à l'avancée des techniques d'imagerie, et notamment à l'essor de l'OCT dans nos pratiques, la classification des néovaisseaux associés à la DMLA a évolué et comprend actuellement trois types [1].

>>> Les néovaisseaux de type 1

Ils sont originaires de la choroïde et sont localisés sous l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR), et plus particulièrement entre l'EPR et la membrane de Bruch. Ils peuvent donc être visualisés sur l'OCT comme un dédoublement de la membrane de Bruch et de l'EPR. Les néovaisseaux de type 1 sont les plus fréquemment rencontrés (40 à 60 % des cas).

>>> Les néovaisseaux de type 2

Ils sont originaires de la choroïde et sont localisés au-dessus de l'EPR, c'est-à-dire dans l'espace sous-rétinien, juste en dessous des photorécepteurs.

Le dossier – DMLA: aspects thérapeutiques

Sur l'OCT, une effraction de l'EPR est souvent visible et ils peuvent être visualisés comme du matériel hyperréfléctif situé sous les photorécepteurs. Les néovaisseaux de type 2 sont les moins fréquemment rencontrés (10 à 20 % des cas).

>>> Les néovaisseaux de types 3

Ils sont originaires de la rétine interne et cette prolifération angiomateuse a une évolution descendante dans la rétine jusqu'à éroder l'EPR. Le stade final correspond à l'anastomose de ce néovaisseau rétinien à la circulation choriocapillaire. Ils sont visualisés sur l'OCT comme une inflexion hyperréfléctive de la rétine interne vers l'EPR. Les NVM de type 3 sont de plus en plus identifiés grâce à l'amélioration de l'imagerie multimodale et à leur meilleure description dans la littérature. On estime leur prévalence à 20-30 % des cas dans la DMLA exsudative.

Ainsi, et pour inclure les néovaisseaux de types 3 dans la classification, le terme "néovaisseau maculaire" (NVM) est à préférer à l'ancien terme "néovaisseau choroïdien" (NVC) qui n'incluait pas la localisation intrarétinienne des néovaisseaux.

Différences cliniques entre les trois types de néovaisseaux

Mis à part les considérations scientifiques et physiopathologiques, une classification n'a d'utilité que si elle permet d'identifier des pronostics et/ou des modalités thérapeutiques et de suivi différentes (**tableau I**).

>>> Activité de la maladie: dépendance aux anti-VEGF

Les protocoles de traitement actuel, proactif (schéma fixe ou *treat-and-extend*) ou réactif (*pro-re nata* – PRN), ne distinguent pas les phénotypes néovasculaires pour le suivi des patients. Pourtant, il a bien été identifié que certains patients peuvent être étendus à des intervalles longs (≥ 12 semaines – q12) et d'autres sont destinés à rester sur des intervalles courts (< 8 semaines – q8) à long terme. Plusieurs études ont d'ailleurs montré que la répartition de ces patients suivait la règle des tiers, à savoir un tiers des patients avec un rythme de traitement court ($< q8$), un tiers avec un rythme de traitement modéré ($\geq q8$ et $< q12$) et un tiers avec un rythme de traitement long ($\geq q12$) [2, 3].

Plusieurs travaux se sont intéressés aux facteurs de risque d'appartenir à l'un de ces groupes. Une analyse *post-hoc* de l'étude VIEW [4], mais aussi d'autres études indépendantes observationnelles ont démontré que le type de néovaisseau était l'un des principaux déterminants de l'activité de la maladie à long terme. En effet, les patients présentant des NVM de type 1 requéraient plus d'injections d'anti-VEGF que les deux autres types de néovaisseaux. Cela était attribué dans les études à une surface néovasculaire plus importante, et à une localisation sous-épithéliale du néovaisseau, le rendant moins accessible au principe actif.

A contrario, les patients atteints de NVM de type 3 présentent en général des maladies moins actives, montrant un assèchement plus rapide que les autres types de NVM [5]. Ces données sont toutefois à tempérer selon le stade d'évolution de la maladie néovasculaire. En effet, trois stades sont définis pour ce dernier type de néovaisseau en fonction de sa progression dans les couches rétinienne. Plus le stade est avancé, plus le néovaisseau a progressé jusqu'à passer sous l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) pour s'anastomoser avec le réseau choriocapillaire (stade 3: anastomose rétino-choroïdienne) [6].

	NVM type 1	NVM type 2	NVM type 3
Fréquence	40-60 %	10 %	20-30 %
Activité	Récidive fréquente FSR → Anti-VEGF +++	Sd exsudatif +++ mais sensible au ttt → Anti-VEGF +++ la 1^{re} année	Sensible aux anti-VEGF → Rapidement inactif +++
Pronostic	Peu de développement d'atrophie / fibrose → Bon pronostic visuel	Fibrose de la lésion → AV finale mauvaise	Association avec atrophie → Limite au long cours l'AV
Évolution	Risque d'hématome sous-rétinien → ttt au long cours	Fibrose de la lésion ou maturation → ttt au long cours ou sortie T&E	Risque d'atteinte contralatérale ≥ 50 % → Suivi de l'œil adelphe

Tableau I: Les différents types de néovaisseaux et leurs évolutions possibles. AV: acuité visuelle; FSR: fluide sous-rétinien; NVM: néovaisseau maculaire.

Les NVM de type 2 sont les néovaisseaux nécessitant le moins d'anti-VEGF à terme, alors qu'en début de maladie ils sont assez actifs et nécessitent des injections très régulières pour maîtriser le syndrome exsudatif important [7] (**fig. 1**).

>>> Activité de la maladie: type de fluide

Pendant longtemps, il a été suggéré que la localisation du fluide par rapport à la rétine était l'un des marqueurs essentiels de l'activité et du pronostic de la maladie néovasculaire. Bien que cette information reste toujours d'actualité, elle doit être néanmoins nuancée. En effet, il est maintenant bien identifié que la localisation du fluide dans la rétine est intimement liée au type de NVM [8].

Les NVM de type 1 sont quasi systématiquement tous associés avec la présence de fluide sous-rétinien (FSR) et peuvent secondairement se compliquer de fluide intrarétinien (FIR) probablement lorsque la membrane limitante externe est altérée. Il s'agirait de fait d'un effet "compartiment". À l'inverse, les NVM de type 3 sont pratiquement tous associés à du FIR, puis du FSR peut apparaître lors du franchissement de l'EPR, définissant ainsi le stade 3 du NVM. Enfin, les NVM de type 2, localisés juste au-dessus de l'EPR peuvent être associés indifféremment avec du FSR ou du FIR. Le décollement de l'EPR (DEP), quant à lui, est le plus souvent associé aux NVM de type 1 et de type 3 (**fig. 2**).

>>> Pronostic visuel

Le pronostic visuel associé aux NVM en DMLA est multifactoriel. Alors qu'il est dépendant de l'activité de la maladie, et donc de la présence de fluide dans la rétine, des travaux antérieurs à l'apparition des traitements par anti-VEGF avaient déjà montré des pronostics différents selon les types de NVM. Les patients présentant des NVM de type 1 avaient le meilleur pronostic visuel, en comparaison aux NVM de type 2 puis de

type 3. Certaines études plus récentes se sont penchées sur ce pronostic des NVM lorsqu'ils sont traités par anti-VEGF.

Les NVM de type 1 ont le meilleur pronostic en termes de conservation de l'acuité visuelle au long cours. En

effet, leur localisation sous l'EPR évite la dégradation directe de la rétine neurosensorielle sus-jacente et c'est le plus souvent le fluide associé qui peut être délétère s'il n'est pas maîtrisé. De manière intéressante, il a été montré que les complications atrophiques sur-

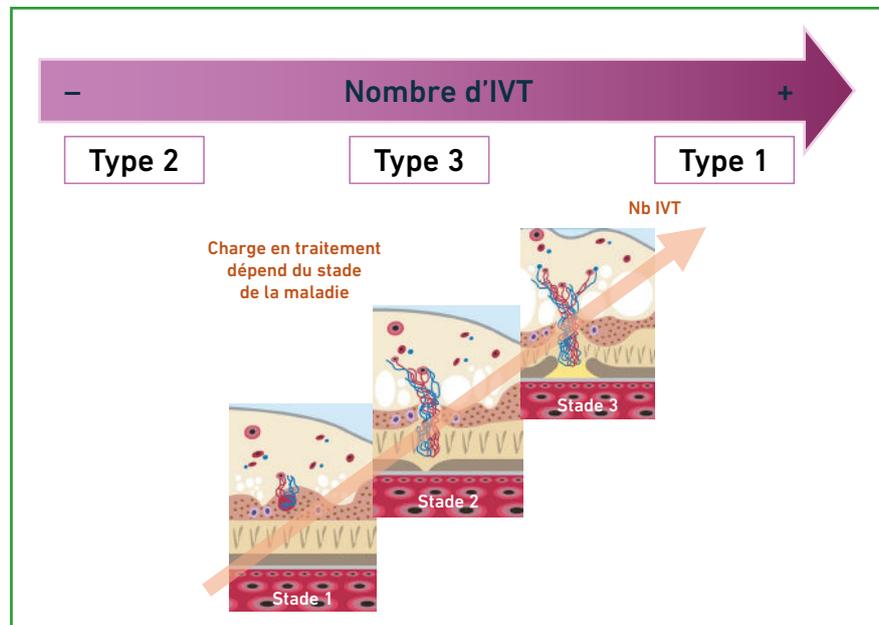


Fig. 1 : Besoin en anti-VEGF différent selon le type de néovaisseau. IVT : injection intravitréenne.

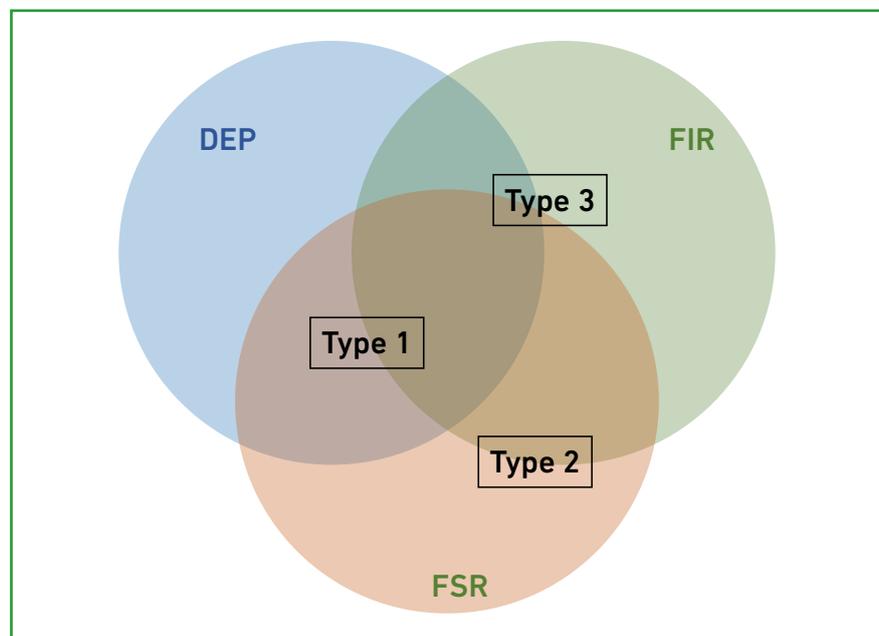


Fig. 2 : Type de fluide selon le type de néovaisseau. DEP : décollement de l'épithélium pigmentaire ; FIR : fluide intrarétinien ; FSR : fluide sous-rétinien.

Le dossier – DMLA: aspects thérapeutiques

venaient plus rarement avec ce type de NVM. C'est probablement lié au fait qu'ils représentent une solution adaptative à la défaillance choriocapillaire retrouvée dans la DMLA, formant ainsi une "néo-choriocapillaire" [9]. Ainsi plusieurs études ont démontré l'absence de croissance de l'atrophie au-dessus des zones de NVM de type 1 comme s'ils agissaient en tant que protecteur de la neurodégénérescence de la maladie [10].

En raison de leur croissance sur le long cours, et de leur stade de maturation plus important que les autres types de néovaisseaux, les NVM de type 1 sont associés à une exsudation plus persistante, surtout à type de FSR et parfois de FIR. Comme expliqué plus haut, ce dernier type de fluide témoigne généralement d'une baisse d'acuité visuelle plus importante et d'un pronostic plus réservé, probablement lié à l'altération de la membrane limitante externe, constituant intrinsèque au photorécepteur, et permettant ainsi la diffusion de fluide dans le compartiment intrarétinien [11]. Cette activité exsudative augmentée se traduit dans les études par une proportion plus importante de visite avec fluide, dénommé ainsi "fluide persistant" ou "récalcitrant". Néanmoins, lorsque celui-ci est limité au compartiment sous-rétinien (FSR), il semblerait que sa tolérance soit moins délétère que le FIR [12].

Les NVM de type 2 ont le moins bon pronostic visuel en raison de leur localisation au-dessus de l'EPR et directement sous les photorécepteurs. Ils sont souvent associés à un syndrome exsudatif important associant FSR, FIR et présence de matériel hyperréfléctif sous-rétinien (MHSR) auparavant appelé "gris". Du fait de la réaction inflammatoire importante qu'ils provoquent au niveau local, une fibrose se développe dans la grande majorité des cas et reste séquellaire, grevant ainsi l'acuité visuelle du patient [13]. Parfois, les NVM de type 2 compliquent un NVM de type 1, désignant ainsi un NVM mixte. Dans ce cas,

le pronostic est similaire aux NVM de type 2 car c'est là aussi la fibrose rétinienne qui limite la vision du patient au long cours.

Les NVM de type 3. Débutant dans la rétine interne, ils sont généralement associés à du FIR au début de la maladie, puis du FSR peut apparaître lorsqu'ils ont progressé sous l'EPR, créant ainsi la classique anastomose rétino-choroïdienne. Cette progression très particulière de la rétine vers la choroïde explique ainsi le pronostic plus délétère du FSR dans les NVM de type 3 par rapport au FIR, au contraire de ce qui a été retrouvé pour les NVM de type 1 [14] (fig. 3).

Ces NVM de type 3 étant originaires de la rétine, ils semblent plus sensibles aux anti-VEGF, ce que prouvent les études montrant un assèchement plus rapide de l'exsudation et le nombre d'injections moindre pour ce type de néovaisseaux [7].

Par ailleurs, il a été montré que plus le stade de néovascularisation était précoce, moins le nombre d'injections nécessaire était important, pouvant parfois se limiter aux trois injections d'induction [6]. Cependant, les NVM de type 3 sont fortement associés au développement d'une atrophie, du fait d'un phénotype associant une choroïde fine et de nombreux dépôts sous-rétiniens drusenoides (pseudodrusen réticulés) [15].

>>> Risque de bilatéralisation

Dans la plupart des cas, la maladie dégénérative de la rétine atteint les deux

yeux. Alors que les atteintes de l'EPR et de la rétine externe sont le plus souvent présentes de manière bilatérale, définissant ainsi la maladie dégénérative, la néovascularisation quant à elle n'atteint pas obligatoirement l'œil controlatéral au cours de la maladie. Ainsi, il a été montré qu'environ 25 % des yeux adelphe de patients atteints de DMLA avec NVM de type 2 présentaient un événement néovasculaire en cinq ans de suivi. Ce taux passait à 40 % pour les yeux atteints de NVM de type 1. De manière surprenante, les patients atteints de NVM de type 3 dans un œil montraient une bilatéralisation dans 70 % des cas à 4 ans [16]. Cependant, aucune donnée ne précise si le NVM développé dans l'œil adelphe est du même type que le premier œil atteint.

Conséquence pratique : individualisation du suivi selon le type de néovaisseau

Le pronostic visuel, le type de fluide et le besoin en anti-VEGF sont donc fortement associés au type de NVM dans la DMLA. Afin de maîtriser l'activité néovasculaire et de limiter l'exsudation liée à la maladie, il convient donc d'adapter au mieux la charge thérapeutique du patient.

Les NVM de type 1 nécessitent la charge thérapeutique la plus élevée car ils sont associés à des récurrences fréquentes du FSR qui est quasi systématiquement associé à la maladie. Après 2 ans de traitement, ils restent en moyenne à des intervalles en q8, faisant d'eux de bons candidats à des thérapies promettant

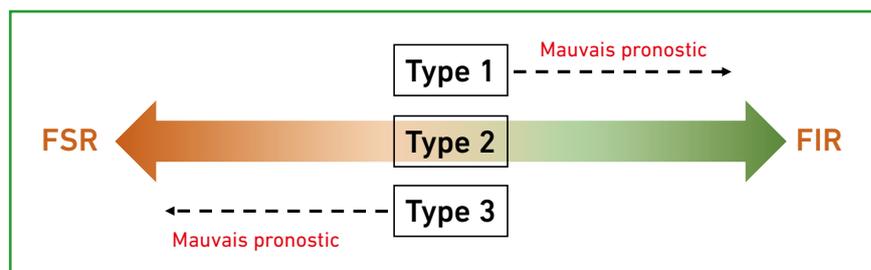


Fig. 3: Pronostic du fluide en fonction du type de néovaisseau. FIR: fluide intrarétinien; FSR: fluide sous-rétinien.

moins d'injections sur l'année. Bien qu'ils aient une activité néovasculaire plus importante que les autres types de NVM, leur pronostic visuel est meilleur en raison de la faible proportion de développement d'atrophie ou de fibrose. Pour ces patients, un schéma de traitement en proactif est à privilégier pour limiter le fardeau thérapeutique. La recherche du délai optimum de réinjection s'effectue par une phase en *treat-and-extend* avec au mieux des intervalles d'extension de deux semaines.

Les NVM de type 2 ont un mauvais pronostic lié au développement de fibrose sous la rétine. Ils sont très exsudatifs au début de la maladie. Cependant, après plusieurs mois de traitement, l'activité néovasculaire peut être réduite, permettant parfois un arrêt du traitement par anti-VEGF. En pratique, ce type de NVM doit être traité de manière intensive au début de la maladie pour limiter l'extension de la fibrose. Aucun fluide ne peut être toléré. Cependant, après 1 ou 2 ans de traitement bien conduit, lorsque plusieurs intervalles \geq q12 ont été réalisés sans récurrence, une sortie prudente du schéma proactif peut être tenté. Cette

modification de régime thérapeutique pourrait se faire uniquement dans le cas de NVM maîtrisés sur le long cours par des intervalles longs, et avec un patient parfaitement informé des consultations régulières à effectuer de manière assidue.

Les NVM de type 3 ont un pronostic visuel dépendant du développement de l'atrophie rétinienne, lié au phénotype de la maladie. Le syndrome exsudatif et son besoin en anti-VEGF dépend quant à lui du stade de développement du néovaisseau dans la rétine. Ainsi les stades 1 et 2 qui restent uniquement intrarétiniens ne nécessitent que peu d'injections, tandis que les stades 3 sont plus requérants en anti-VEGF. Au début de la maladie, et notamment pour les premiers stades, une observation avec un schéma thérapeutique en PRN peut être proposée après la dose de charge. Si le patient récidive rapidement, un schéma proactif doit alors être envisagé pour traiter au mieux la maladie. Cependant, il est aussi licite d'instaurer ce dernier type de schéma dès le début de la maladie avec des intervalles pouvant aller de 2 à 4 semaines selon l'activité de la maladie [17] (fig. 4).

Conclusion et perspectives

Cette classification des néovaisseaux pourrait permettre d'affiner la stratégie thérapeutique afin d'ajouter un niveau de personnalisation liée au phénotype de la DMLA exsudative. Par ailleurs, elle pourrait prendre tout son sens avec l'arrivée des nouvelles thérapeutiques, qui promettent des durées d'action étendues et donc des intervalles plus longs entre les injections chez certains 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*, 2020;127: 616-636.
2. OHJI M, TAKAHASHI K, OKADA AA *et al.* Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR: A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther*, 2020;37:1173-1187.
3. BOUDOUSQ C, NGUYEN V, HUNT A *et al.* European Unmet Needs in the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Daily Practice: Data from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Ophthalmol Retina*, 2024;8:527-536.
4. KHURANA RN, RAHIMY E, JOSEPH WA *et al.* Extended (Every 12 Weeks or Longer) Dosing Interval With Intravitreal Aflibercept and Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Post Hoc Analysis of VIEW Trials. *Am J Ophthalmol*, 2019; 200:161-168.
5. INVERNIZZI A, TEO K, NGUYEN V *et al.* Type 3 neovascularisation (retinal angiomatous proliferation) treated with anti-vascular endothelial growth factor: real-world outcomes at 24 months. *Br J Ophthalmol*, 2019;103:1337-1341.
6. PARK YG, ROH YJ. One year results of intravitreal ranibizumab monotherapy for retinal angiomatous proliferation: a comparative analysis based on disease stages. *BMC Ophthalmol*, 2015;15:182.

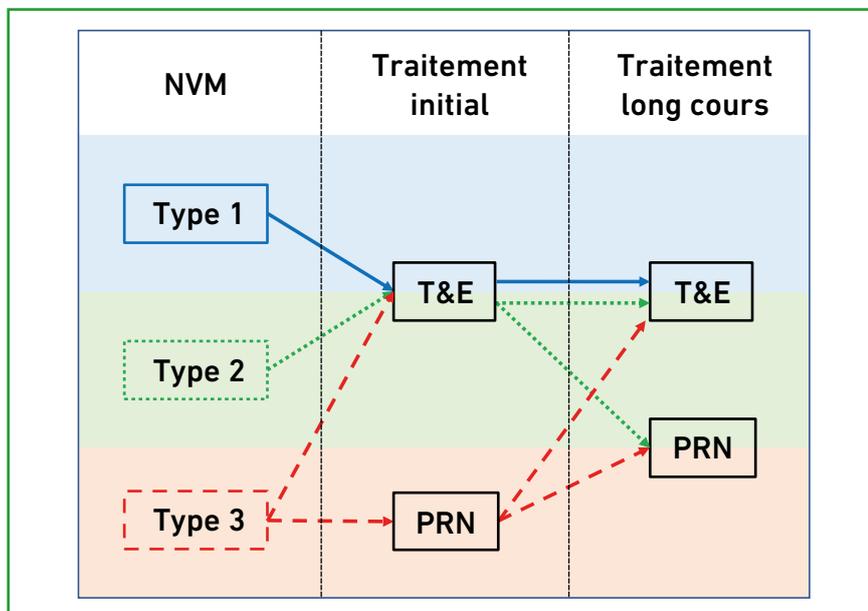


Fig. 4 : Proposition de schéma thérapeutique en fonction du type de néovaisseau. NVM : néovaisseau maculaire. PRN : *pro re nata*; T & E : *treat-and-extend*.

Le dossier – DMLA: aspects thérapeutiques

7. KODADAY K, KODJIKIAN L, GADJOLLET E *et al.* The effects of treatment regimen on the initial management of macular neovascularization subtypes in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*, 2023;246:113-122.
8. KIM JH, KIM JW, KIM CG. Difference Between the Incidence of Retinal Fluid Subtypes and Their Association with Visual Outcomes According to the Types of Macular Neovascularization in a Korean Population. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2022;38:261-268.
9. CHEN L, MESSINGER JD, SLOAN KR *et al.* Nonexudative Macular Neovascularization Supporting Outer Retina in Age-Related Macular Degeneration: A Clinicopathologic Correlation. *Ophthalmology*, 2020;127:931-947.
10. PFAU M, MÖLLER PT, KÜNZEL SH *et al.* Type-1 choroidal neovascularization is associated with reduced localized progression of atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*, 2020;4:238-248.
11. GADJOLLET E, KODJIKIAN L, VASSON F *et al.* Effect of *baseline* fluid localization on visual acuity and prognosis in type 1 macular neovascularization treated with anti-VEGF. *Eye (Lond)*, 2024;38:3161-3168.
12. 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.
13. LENHOF S, KODJIKIAN L, GASCON P *et al.* Subretinal fibrosis occurrence according to macular neovascularisation subtypes in neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*, 2025;103:e104-e117.
14. SHARMA A, CHEUNG CMG, ARIAS-BARQUET L *et al.* Fluid-based visual prognosis in type 3 macular neovascularization-flip-3 study. *Retina*, 2022;42:107-113.
15. 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.
16. BOCHICCHIO S, XHEPA A, SECONDI R *et al.* The Incidence of Neovascularization in the Fellow Eye of Patients with Unilateral Choroidal Lesion: A Survival Analysis. *Ophthalmol Retina*, 2019;3:27-31.
17. MATHIS T, HOLZ FG, SIVAPRASAD S *et al.* Characterisation of macular neovascularisation subtypes in age-related macular degeneration to optimise treatment outcomes. *Eye (Lond)*, 2023;37:1758-1765.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : Abbvie, Bayer, Horus, Novartis, Roche.