## L'année ophtalmologique

# Quoi de neuf en DMLA ?

**T. DESMETTRE**
Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) reste l'une des principales causes de basse vision chez les personnes âgées. Elle affecte actuellement près de 200 millions d'individus dans le monde. Le vieillissement progressif de la population fait estimer qu'environ 288 millions de personnes pourrait être touchées par la maladie d'ici 2040 [1]. Nous reprenons ici quelques éléments d'actualité qui nous ont semblé marquants.

## Épidémiologie, facteurs de risque

On estime que l'héritabilité des stades tardifs de la DMLA est approximativement de 71 % (IC95 %, 18 %-88 %) [2]. Pourtant, une grande partie des individus porteurs des variants génétiques associés à la DMLA ne développeront jamais de forme avancée de la maladie. Par ailleurs, plusieurs facteurs liés à l'environnement et au mode de vie contribuent à la pathogénie et à la progression de la DMLA. Dans ce contexte, les échelles de risque de progression de la DMLA permettent de rassurer les patients aux lésions minimes. Au contraire, chez des patients associant drusen et migrations pigmentaires aux deux yeux, elles permettent de motiver un suivi régulier et de justifier des mesures de prévention basées sur des preuves.

L'échelle de gravité simplifiée de l'AREDS, utilisée depuis le milieu des années 2000, avait été conçue pour être facile à utiliser, sans matériel d'imagerie élaboré, et basée sur la simple présence ou absence de deux caractéristiques maculaires aux deux yeux : les drusen séreux et les anomalies pigmentaires observables en biomicroscopie ou sur un cliché couleur [3]. Le rapport 42 de l'AREDS publié en octobre 2024 propose une mise à jour de l'échelle de gravité simplifiée basée sur l'analyse *post hoc* des deux cohortes d'essais cliniques AREDS et AREDS2 [4].

Dans cette échelle, les taux de progression à cinq ans vers une DMLA évoluée ont été calculés selon les niveaux 0 à 4 de l'échelle de gravité simplifiée après deux mises à jour : 1. l'atrophie géographique non centrale (AG) a été considérée comme faisant partie du résultat, plutôt que comme une caractéristique de risque, et 2. une séparation de l'échelle a été faite en fonction de la présence ou non de pseudodrusen réticulés (PDR).

La nouvelle échelle pour les sujets sans PDR comporte des taux de progression à 5 ans d'environ 0,5 %, 4 %, 12 %, 27 % et 50 %, de sorte que les taux de l'échelle originale restent exacts. La nouvelle échelle pour les patients ayant des PDR comporte des taux de progression à 5 ans d'environ 3 %, 8 %, 29 %, 59 % et 72 %, c'est-à-dire environ le double pour la plupart des niveaux (***fig. 1***).

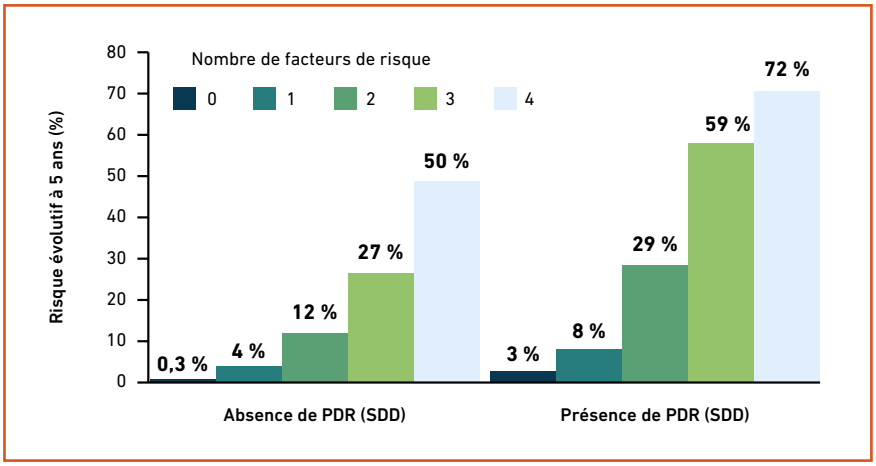


**Fig. 1 :** Valeur des risques d'évolution à 5 ans sur l'échelle de sévérité de la DMLA simplifiée actualisée (d'après [4]).

# L'année ophtalmologique

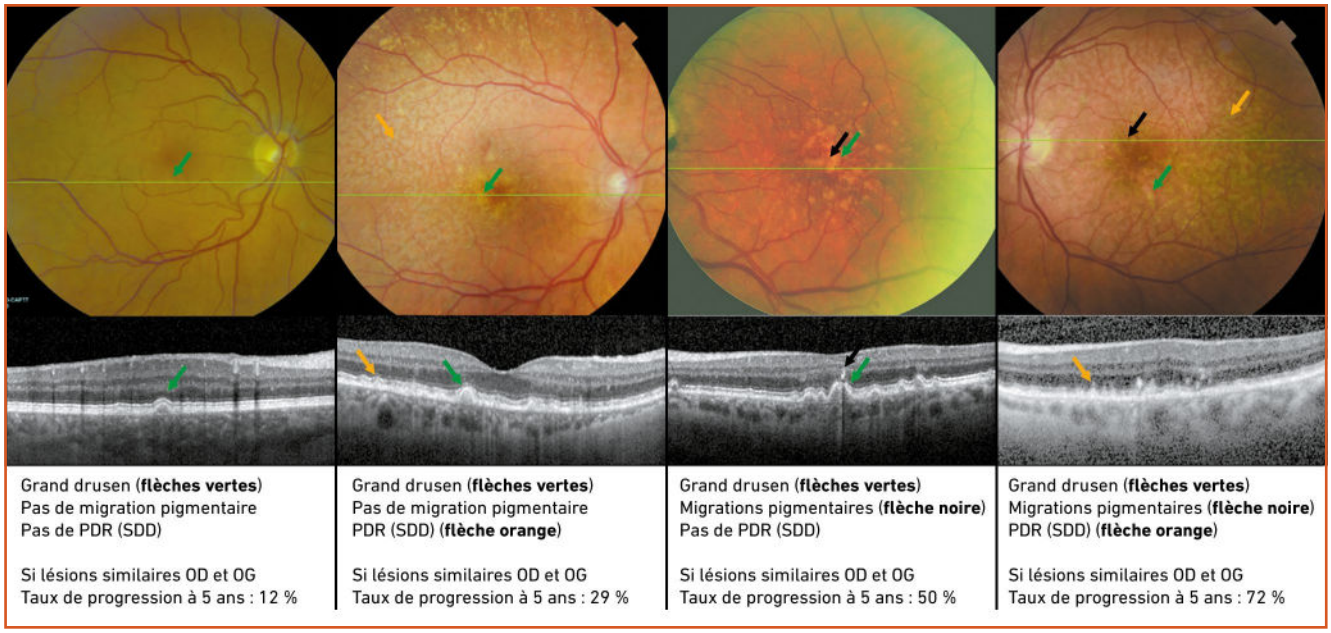


**Fig. 2 :** Exemples pratiques utilisant l'échelle de sévérité de la DMLA simplifiée actualisée d'après [4].

La ***figure 2*** présente quelques exemples d'évaluation du risque de progression.

Cette échelle actualisée devrait permettre d'évaluer de façon plus précise le pronostic des patients aux lésions débutantes.

## Sémiologie OCT

### >>> Néovascularisation non exsudative et signe de la triple couche en OCT

La sémiologie OCT bénéficie d'une étude récente publiée par l'équipe de Créteil. Dans cette étude transversale comportant 130 yeux de 98 patients, les auteurs ont évalué la sensibilité et la spécificité du "signe de la triple couche" (STC : épithélium pigmentaire (EP), tissu néovasculaire et membrane de Bruch) sur les images d'OCT structurel pour le diagnostic des néovascularisations maculaires non exsudatives (NVM NE) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [5].

Le diagnostic d'une NVM-NE (néovaisseaux quiescents) dans la DMLA peut être difficile, en particulier en présence de matériel sous-épithélial. L'examen de l'OCT structurel permet de rechercher le signe de la triple couche décrit par les auteurs, ce qui devrait être contributif au diagnostic (***fig. 3***).

Les auteurs montrent que le STC a été observé chez 39 des 40 patients atteints de NVM NE et chez 8 des 90 témoins. La sensibilité et la spécificité du STC pour le diagnostic de NE-MNV étaient respectivement de 97 % et 91 % ce qui

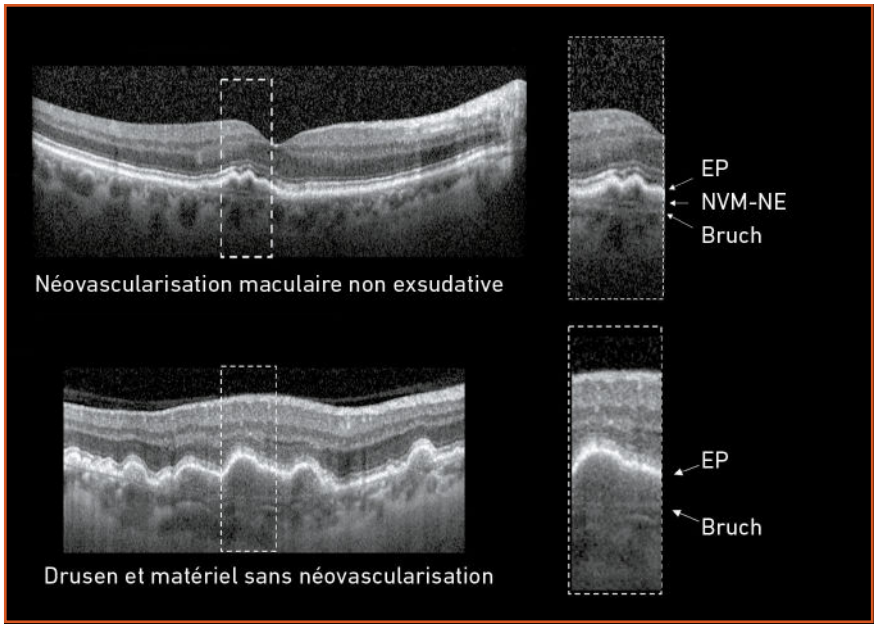


**Fig. 3 : En haut,** signe de la triple couche (STC) chez un patient avec des néovaisseaux quiescents (néovascularisation maculaire non exsudative (NVM NE)) de la DMLA. **En bas,** drusen et matériel simples sans néovascularisation, et sans STC. D'après Cappuano *et al.* 2024.

# L'année ophtalmologique

traduit son intérêt en pratique clinique. L'incidence de ces NVM NE, l'intérêt et les risques éventuels d'un traitement sont encore discutés actuellement. La visualisation des flux vasculaires choroïdiens en *swept source* OCT-angiographie peut permettre de détecter ces NVM NE qui sont probablement souvent classés dans les simples MLA [6]. Aucune étude prospective évaluant l'histoire naturelle ni surtout l'intérêt éventuel d'un traitement n'a été réalisée. Certains auteurs ont montré une tendance à la progression de ces plaques tardives sans changements significatifs de l'épaisseur maculaire ni de la sensibilité maculaire ou de l'acuité visuelle [7, 8].

L'intérêt du STC repose sur sa spécificité et sa sensibilité mais aussi sur la facilité d'acquisition d'un OCT structurel disponible dans la plupart des cabinets d'ophtalmologie.

## Intelligence artificielle

La richesse de l'imagerie des pathologies de la rétine va de pair avec une complexité progressivement plus importante. Cette richesse sémiologique fait l'intérêt de l'intelligence artificielle (IA) pour l'aide au diagnostic et pour le suivi thérapeutique. Le terme "IA" peut cependant rester un peu vague et une étude chinoise publiée cette année a justement repris les données de la littérature de 1992 à 2023 pour tenter de définir le cadre de la recherche sur l'IA dans la DMLA [9]. Les travaux de recherche récents concernent le diagnostic précoce de la maladie, l'évaluation du pronostic du patient, l'optimisation des rythmes de traitement de la DMLA néovasculaire et enfin l'optimisation des traitements de l'atrophie géographique.

Une étude publiée il y a quelques années montrait l'intérêt d'utiliser l'IA pour faciliter le diagnostic précoce des néovascularisations maculaires du second œil chez des patients ayant une DMLA néovasculaire sur un œil [10]. Les auteurs avaient montré comment l'IA permet de "gagner" 6 mois en repérant des signes précoces d'évolution vers une néovascularisation. Le système avait pu être comparé à des experts rétinologues et avait montré des résultats meilleurs que cinq experts sur six.

Le rythme des traitements des néovascularisations de la DMLA est essentiellement basé sur l'analyse des images d'OCT et la détection des signes d'activité néovasculaire, *i. e.* la présence de fluides intrarétiniens (micro-logettes d'œdème) et de fluides sous-rétiniens (décollement séreux rétinien (DSR)). En pratique, notre interprétation des images d'OCT est souvent rapide, conduisant à une décision de retraitement avec un rythme adapté à la reprise des signes d'activité néovasculaires ou au contraire à une surveillance simple. Pour certains auteurs, l'utilisation de l'OCT s'est révélée un peu décevante en pratique courante avec pour la DMLA néovasculaire des résultats de "vraie vie" souvent inférieurs à ceux des essais cliniques [11]. La quantification des marqueurs OCT (fluides intra- et sous-rétiniens, drusen altérations pigmentaires) avec l'aide de l'IA permet de détecter les signes précoces d'atrophie géographique et de définir des profils de risque des patients [12]. La quantification de ces marqueurs par l'IA peut ainsi servir de base à des thérapies personnalisées pour des résultats visuels optimisés.

Fin novembre 2024, lors d'une présentation à la Belgian Retina Society, le professeur Ursula Schmidt-Erfurth montrait l'intérêt d'utiliser l'IA pour mieux identifier les patients en phase évolutive d'atrophie géographique. Ces patients qui évoluent vers la perte de l'épargne centrale seraient plus susceptibles de bénéficier d'un inhibiteur du complément tel que le pegcétacoplan administré de façon mensuelle ou bimestrielle. La présentation montrait comment l'IA aide à quantifier les modifications morphologiques des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire rétinien avec une analyse des images OCT basée sur le *deep learning*.

Les études de phase III OAKS et DERBY qui avaient montré l'intérêt du pegcétacoplan pour ralentir l'aggravation anatomique de l'atrophie géographique ont fait l'objet d'une analyse *post hoc* des coupes OCT basée sur le *deep learning* [13]. Cette analyse objective le rôle pronostique de la perte de la zone ellipsoïde qui pourrait être un critère de prise en charge thérapeutique.

## Thérapeutique

### >>> Formule AREDS et atrophie géographique

Plus d'une dizaine d'années après la publication des résultats de l'étude AREDS2, les participants des études AREDS et AREDS2 ont évolué et une sous-population beaucoup plus importante d'yeux présente maintenant une atrophie géographique. Ces patients disposent tous d'un suivi documenté de la surface des plages d'atrophie et de leur proximité de la fovéola. L'étude publiée en janvier 2025 dans *Ophthalmology* constitue une analyse *post hoc* regroupant des patients des deux études ayant développé une atrophie géographique [14]. Cette analyse reprend le suivi de 392 yeux (318 participants de l'étude AREDS) et 1 210 yeux (891 participants de l'étude AREDS2).

Pour mémoire, les participants à l'étude AREDS avaient été assignés par tirage au sort à un traitement antioxydant oral (500 mg de vitamine C, 400 UI de vitamine E, 15 mg de β-carotène), à 80 mg de zinc, à une combinaison des deux ou à un placebo. De la même manière, les participants à l'étude AREDS2 ont reçu soit 10 mg de lutéine et 2 mg de zéaxanthine, soit 350 mg d'acide docosahexaénoïque et 650 mg d'acide eicosapentaénoïque, soit une combinaison des deux types de compléments, soit un placebo.

Les auteurs recherchaient d'une part un changement dans la "proximité" de l'AG par rapport à la partie centrale de la macula au cours du temps et d'autre part un changement de la racine carrée de la surface de l'AG au fil du temps. Chaque élément était évalué sur la base des photographies du fond d'œil en couleur réalisées lors des visites annuelles des participants aux deux études (***fig. 1***).

Sur la base de ces deux critères de jugement, les auteurs montrent que la formulation AREDS2 a ralenti l'évolution de l'AG vers la partie centrale de la macula, probablement en augmentant le phénomène naturel d'épargne fovéale. On note bien cependant que dans cette analyse si les compléments micronutritionnels freinent l'extension de l'atrophie géographique à la fovéola, ils ne semblent pas avoir d'effet sur la croissance globale des plages d'atrophie.

Par ailleurs, lors du congrès Angiogenesis en février dernier une analyse *post hoc* des études OAKS et DERBY a été présentée. Dans cette étude conçue pour valider l'efficacité du pegcétacoplan, les compléments micronutritionnels n'ont pas ralenti la croissance des plages d'atrophie géographique ni leur extension à la fovéola. Les auteurs de l'analyse *post hoc* n'ont pas non plus observé d'effet synergique avec l'inhibition du complément apportée par le pegcétacoplan [15].

### >>> Études de vraie vie concernant le faricimab

L'importance du fardeau thérapeutique associé aux injections intravitréennes d'anti-VEGF a été un argument pour rechercher des pistes complémentaires ciblant d'autres cytokines de l'angiogenèse. Le faricimab représente certainement l'une de ces pistes puisqu'il s'agit d'un anticorps bispécifique qui bloque à la fois le VEGF-A et l'angiopoïétine 2 (Ang-2) (***fig. 4***). L'angiopoïetine (Ang) et ses récepteurs (Tie) constituent un système parallèle d'activation des récepteurs tyrosine-kinase, spécifique des tissus vasculaires. La signalisation Ang-Tie est essentielle pendant l'assemblage et la maturation des vaisseaux embryonnaires et fonctionne comme un régulateur de l'homéostasie vasculaire.

La réponse fonctionnelle, la sécurité, les effets indésirables et les résultats anatomiques du faricimab avaient été évalués dans les études cliniques pivots (YOSEMITE/RHINE concernant l'œdème maculaire du diabétique, et

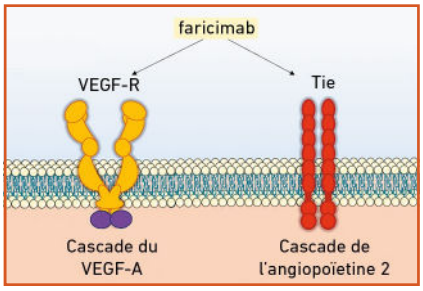


**Fig. 4 :** Schéma d'action du faricimab sur l'endothélium vasculaire avec une double inhibition du VEGF et de l'angiopoïétine-2.

| Étude | Conception | Nombre de patients (faricimab) | Nombre d'injections | Éléments clefs des résultats |
|---|---|---|---|---|
| TRUCKEE | Étude de vraie vie à l'initiative de l'investigateur principal | 2 212 | 11 450 | Après la première injection, amélioration moyenne de +1,1 lettre et réduction du CST de –31,3 µm. |
| FARETINA-nAMD | Étude de vraie vie utilisant les données de la base de données IRIS (*intelligent research in sight*) | 12.119 | 10 551 | Après quatre injections, amélioration moyenne de 0,5 lettre chez les patients précédemment traités et de 1,6 lettre chez les patients naïfs. |
| FARWIDE-nAMD | Étude observationnelle (sans groupe témoin) | 3 564 | 2 987 | |
| Rush and Rush | Étude cas-contrôle | 27 | Comparaison avec l'aflibercept. Amélioration plus importante dans le groupe passé de l'aflibercept au faricimab. | |
| Leung | Étude observationnelle (sans groupe témoin) | 190 | Après trois injections, amélioration d'acuité (–0.06 logMAR) et réduction de la CST (–25 µm) | |
| Mukai | Étude observationnelle (sans groupe témoin) | 63 | 61 | 82 % des yeux avec assèchement maculaire à 3 mois |
| Matsumoto | Étude observationnelle (sans groupe témoin) | 40 | 38 | Amélioration d'acuité (–0,11 LogMAR) ; assèchement maculaire (79,5 % des cas) ; résolution complète des polypes dans 61,1 % des yeux. |
| Cheng | Étude observationnelle (sans groupe témoin) | 13 | | |
| Stanga | Étude observationnelle (sans groupe témoin) | | | |

**Tableau I :** Principales études de vraie vie concernant le faricimab dans la DMLA. D'après [17]. CST (*central subfield thickness*) : épaisseur rétinienne centrale.

# L'année ophtalmologique

TENAYA/LUCERNE concernant la DMLA néovasculaire). Dans ces études TENAYA et LUCERNE, le faricimab avait démontré des gains d'acuité visuelle non inférieurs et de meilleurs résultats anatomiques que ceux du groupe de l'aflibercept [16]. Après la semaine 96, 77,8 % des patients pouvaient espacer les injections de 12 semaines et 63,1 % d'entre eux pouvaient avoir un intervalle étendu à 16 semaines. La sécurité du faricimab avait été comparable à celle de l'aflibercept.

Deux ans après la mise à disposition du faricimab en France, on note que les données de "vraie vie" confirment les données de ces études pivots concernant l'efficacité et la sécurité du médicament (***tableau I***) [17].

L'étude Truckee est une analyse multicentrique rétrospective des dossiers de 376 patients avec DMLA néovasculaire traités aux États-Unis par faricimab entre février et septembre 2022 (39 patients naïfs et 337 patients déjà traités) [18]. Les auteurs montrent l'amélioration de l'acuité visuelle moyenne des patients et la diminution de l'épaisseur maculaire après une première IVT de faricimab et après trois premières injections. Les auteurs rapportent un cas d'inflammation intraoculaire observé après quatre injections de faricimab. L'inflammation a été résolue avec des stéroïdes topiques. Par ailleurs, un cas d'endophtalmie a été traité par antibiotiques intravitréens et s'est résolu.

Tous ces éléments concernant l'utilisation du faricimab en pratique courante sont rassurants, en particulier vis-à-vis des risques d'effets indésirables inflammatoires qui avaient pu être remarqués au début de l'utilisation de la molécule.

### >>> Aflibercept 8 mg : les résultats de l'étude PULSAR

L'étude PULSAR est un essai multicentrique de phase 3 randomisé, en double insu. L'étude s'est déroulée sur 223 sites à travers le monde. Il s'agit d'une étude de non-infériorité comparant, chez des patients naïfs de tout traitement, l'efficacité des deux dosages d'aflibercept et surtout les intervalles entre les injections de l'anti-VEGF. Les résultats à 48 semaines avaient été publiés il y a un an [19]. On dispose actuellement des résultats au terme de l'étude à deux ans (96 semaines) présentés à l'Arvo 2024 [20] et même de résultats d'une extension de cette étude pour une 3e année (de la 96e jusqu'à la 156e semaine) présentée en février dernier au congrès Angiogenesis [21].

Les 1 011 patients avec une DMLA néovasculaire ont été répartis par tirage au sort (1:1:1) entre août 2020 et juillet 2021 pour recevoir 8 mg d'aflibercept toutes les 12 semaines (8q12 : 335 patients), 8 mg d'aflibercept toutes les 16 semaines (8q16 : 338 patients) ou 2 mg d'aflibercept toutes les 8 semaines (2q8 : 336 patients), après avoir reçu trois doses mensuelles initiales dans tous les groupes (deux patients ont été exclus de l'étude).

Les auteurs montrent que l'aflibercept 8 mg n'est pas inférieur au 2 mg et surtout que pour un maintien d'acuité visuelle équivalent, le nombre d'injections est réduit dans les groupes 8 mg par rapport au groupe 2 mg.

À 96 semaines, le nombre moyen d'injections de l'inclusion à la semaine 96 était de 12,8 pour le groupe 2 mg. En revanche, il était de 9,7 dans le groupe 8q12 et de 8,2 dans le groupe 8q16 (8,9 en moyenne dans les groupes 8 mg) (***fig. 5***).

Cette étude se terminait à la 96e semaine mais les résultats de l'extension du suivi lors de la 3e année ont été pré-

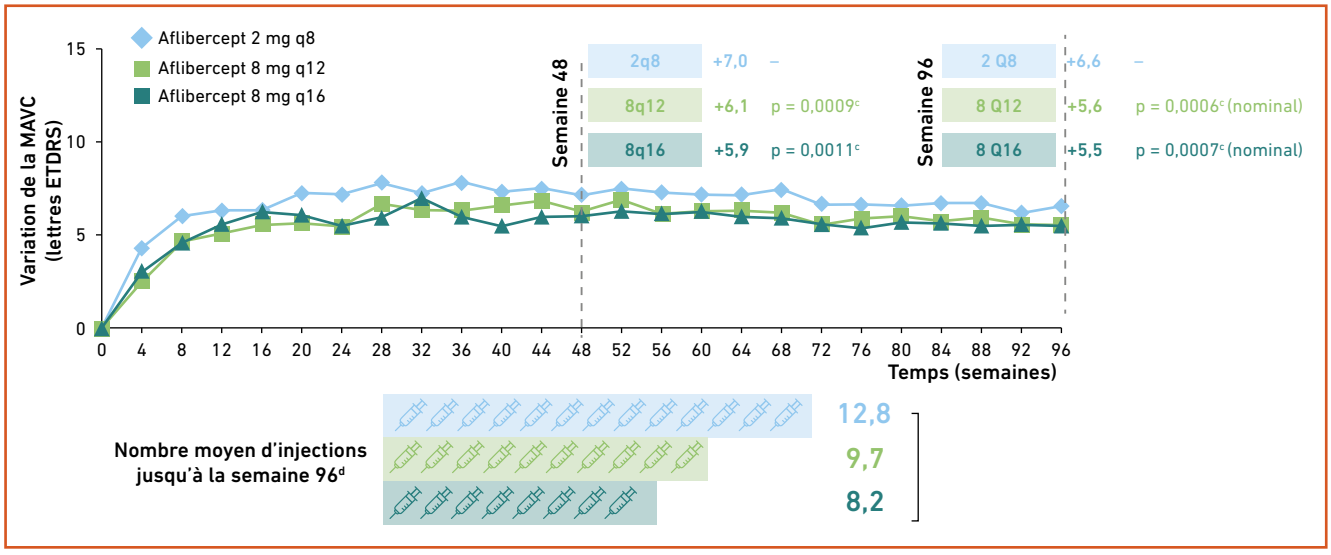


**Fig. 5 :** Variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (lettre ETDRS) en fonction du temps (semaines) dans l'étude Pulsar (d'après [20]).

# L'année ophtalmologique

sentés en février dernier au congrès Angiogenesis [21]. On notera que les patients du bras 2q8 ont été basculés dans le bras 8q12 à la fin de l'étude (semaine 96) (***fig. 6***). Les gains d'acuité visuelle sont à peine moindres que lors des deux premières années de suivi alors que le nombre moyen des injections est bien moindre (3,8 en moyenne entre les semaines 96 et 156).

Ces données encourageantes pour les patients sont communiquées alors que l'aflibercept 8mg est disponible en France depuis quelques mois à la fois en flacon et en seringue préremplie.

**>>> Un effet protecteur de la mélatonine ?**

Une étude publiée dans JAMA Ophthalmology montre que l'utilisation de mélatonine pourrait être associée à une réduction du risque de développement et de progression de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [22].

La mélatonine est surtout connue pour son rôle dans la régulation du rythme nycthéméral [23]. Elle est souvent utilisée pour le traitement des troubles du sommeil. Des études sur modèles animaux et sur l'homme ont suggéré que la mélatonine pourrait aussi avoir un effet antioxydant, anti-inflammatoire, antiangiogénique et protecteur des mitochondries [24, 25]. Ces propriétés pourraient logiquement contrecarrer des éléments clefs de la pathogénie de la DMLA.

L'interprétation des résultats de l'étude de JAMA Ophthalmology doit certainement tenir compte de différents facteurs de confusion (mode de vie, accès aux soins de santé) mais la cohérence des résultats dans différents groupes d'âge est intéressante. En outre, la mélatonine est disponible sous forme orale et les cas d'effets indésirables sont exceptionnels [26]. Ces résultats peuvent tout au moins inciter à inclure la mélatonine dans des essais cliniques évaluant prévention primaire ou secondaire de la DMLA.

**>>> Metformine chez des patients non diabétiques**

Dans plusieurs études réalisées chez les patients diabétiques, l'utilisation de la metformine a été associée à une réduction du risque de développer une DMLA [27]. Dans une étude cas-témoins portant sur 231 142 cas de DMLA et 232 879 témoins appariés, dont aucun n'avait été diagnostiqué comme diabétique, la prise de metformine a été associée à une diminution de 17 % du risque de développement de la DMLA [28].

Cette association n'était pas dépendante de la dose et les auteurs suggèrent que l'effet antioxydant et anti-inflammatoire de la metformine pourrait contribuer à ces résultats. L'association rapportée dans les études d'observation n'implique pas nécessairement une causalité, qui pourrait être démontrée dans des essais cliniques randomisés.

**>>> Traitement anti-VEGF et lésions évoluées**

Une étude rétrospective récente évaluait l'intérêt de poursuivre le traitement intravitréen par anti-VEGF dans les yeux atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire et présentant une mauvaise acuité visuelle [29].

Les auteurs montrent que les patients dont le traitement régulier était poursuivi avaient une meilleure conservation de la taille de leur lésion après 1 an comme après 2 ans de suivi. En outre, l'incidence des hémorragies sous-rétiniennes était significativement plus faible. L'analyse des courbes de survie a aussi montré que les patients traités avaient une meilleure conservation de l'acuité visuelle et de la taille des lésions que les patients traités de façon épisodique. L'étude confirme des résultats d'études précédentes [30-33].

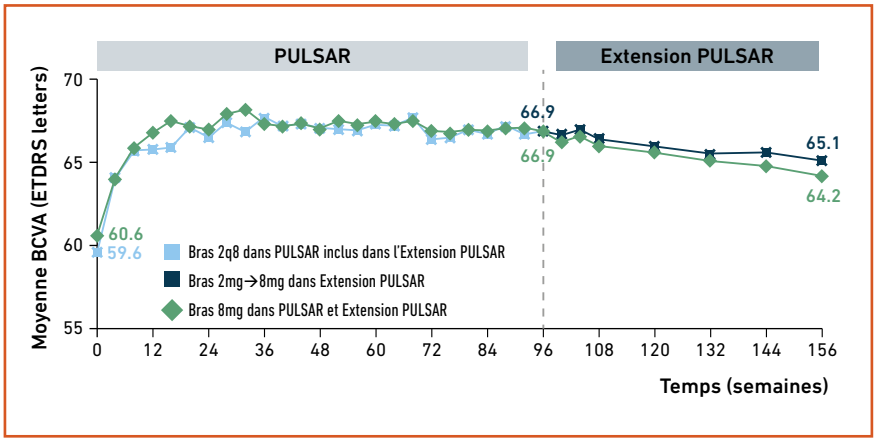


**Fig. 6 :** Variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (lettre ETDRS) en fonction du temps (semaines) dans l'étude Pulsar et son extension (d'après [21]).

## Perspectives

**>>> Inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI)**

L'EYP-1901 est un système intravitréen avec une libération prolongée du vorolanib, un inhibiteur de tyrosine kinase qui permet d'inhiber tous les récepteurs du VEGF (***fig. 7***) [34]. Le système est stocké à température ambiante et pourrait être administré en une injection intravitréenne dans les conditions habituelles. L'EYP-1901 est en cours de phase III.

OTX-TKI est un implant intravitréen hydrogel biorésorbable incorporant l'axitinib, une petite molécule inhibant la tyrosine kinase permettant de

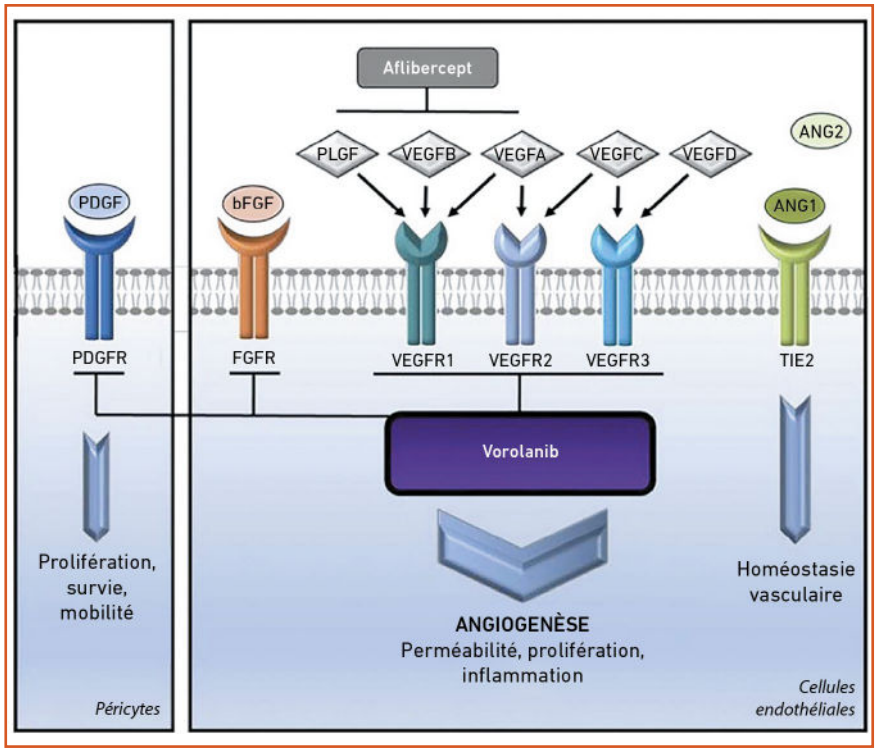


**Fig. 7 :** Principe d'action de l'EYP-1901.

réduire l'expression du VEGFR-1, du VEGFR-2 et du VEGFR-3. L'implant d'hydrogel maintient des niveaux thérapeutiques d'axitinib, qui se diffuse lentement dans le réseau d'hydrogel. L'essai de phase I a donné des résultats positifs à 12 mois. OTX-TKI a maintenu l'acuité visuelle à des niveaux similaires à ceux obtenus avec l'aflibercept administré toutes les huit semaines, ce qui a permis de réduire de 89 % le rythme des injections d'anti-VEGF [35]. Dans l'étude, la résorption progressive de l'implant était observée sur neuf mois environ. Un essai de phase III avec un objectif de recrutement de 300 patients devrait débuter prochainement.

### >>> Thérapie génique

Dans ce domaine, plusieurs molécules sont en cours d'étude, avec en premier lieu l'ABBV-RGX-314 injectée en sous-rétinien ou en suprachoroïdien. Une étude de phase III (ATMOSPHERE/ASCENT) est en cours. Deux autres molécules (ixoberogene soroparvovec et 4D-150) sont en cours de phase II.

## Conclusion

Les approches diagnostiques et thérapeutiques de la DMLA vont se transformer profondément avec une intelligence artificielle qui sera de plus en plus difficile à contourner pour le diagnostic précoce de la maladie, l'évaluation du pronostic, l'optimisation des rythmes de traitement de la DMLA néovasculaire et prochainement la prise en charge des formes atrophiques. Pour le présent, les nouveautés concernent surtout les études de vraie vie du faricimab disponible depuis deux ans et les résultats de l'étude PULSAR sur l'aflibercept 8mg disponible depuis quelques mois. Parmi les perspectives, on entrevoit les inhibiteurs de la tyrosine kinase et la thérapie génique qui constitueraient un traitement plus en amont dans les mécanismes des formes évoluées de la DMLA.

## BIBLIOGRAPHIE


1. Wong WL, Su X, Li X *et al.* Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global health*, 2014;2:e106-16.
2. Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Chakravarthy U. Age-Related Macular Degeneration: A Review. *JAMA*, 2024; 331:147-157.
3. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE *et al.* A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Archives of ophthalmology*, 2005;123:1570-1574.
4. Agron E, Domalpally A, Chen Q *et al.* An Updated Simplified Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration Incorporating Reticular Pseudodrusen: Age-Related Eye Disease Study Report Number 42. *Ophthalmology*, 2024;131:1164-1174.
5. Capuano V, Sacconi R, Miere A *et al.* The "triple-layer sign": an optical coherence tomography signature for the detection of non-exudative macular neovascularization. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2024;262:3847-3855.
6. Roisman L, Zhang Q, Wang RK *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography of Asymptomatic Neovascularization in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2016;123:1309-1319.
7. Querques G, Srour M, Massamba N *et al.* Functional characterization and multimodal imaging of treatment-naive "quiescent" choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:6886-92.
8. Querques G, Tran TH, Forte R *et al.* Anatomic response of occult choroidal neovascularization to intravitreal ranibizumab: a study by indocyanine green angiography. *Graefe's Arch Clinical Exp Ophthalmol*, 2012;250:479-484.
9. Yang Z, Tian D, Zhao X *et al.* Evolutionary patterns and research frontiers of artificial intelligence in age-related macular degeneration: a bibliometric analysis. *Quant Imaging Med Surg*, 2025;15:813-830.
10. Yim J, Chopra R, Spitz T *et al.* Predicting conversion to wet age-related macular degeneration using deep learning. *Nature medicine*, 2020;26:892-899.
11. Keenan TDL, Clemons TE, Domalpally A *et al.* Retinal Specialist *versus* Artificial Intelligence Detection of Retinal Fluid from OCT: Age-Related Eye Disease

# L'année ophtalmologique

Study 2: 10-Year Follow-On Study. *Ophthalmology*, 2021;128:100-109.

12. Mares V, Reiter GS, Gumpinger M *et al.* Correlation of retinal fluid and photoreceptor and RPE loss in neovascular AMD by automated quantification, a real-world FRB! analysis. *Acta Ophthalmol*, 2024.
13. Schmidt-Erfurth U, Mai J, Reiter GS *et al.* Disease Activity and Therapeutic Response to Pegcetacoplan for Geographic Atrophy Identified by *Deep learning*-Based Analysis of OCT. *Ophthalmology*, 2025;132:181-193.
14. Keenan TDL, Agron E, Keane PA *et al.* Oral Antioxidant and Lutein/Zeaxanthin Supplements Slow Geographic Atrophy Progression to the Fovea in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2025; 132:14-29.
15. Steinle N. Analysis of AREDS Vitamins on Geographic Atrophy Growth: Insights from the OAKS and DERBY Studies. Angiogenesis, Exudation, and Degeneration 2025; Miami, Fl: Bascolm Palmer Eye Institue - University of Miami Health System; 2025.
16. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C *et al.* Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*, 2022;399:729-740.
17. Penha FM, Masud M, Khanani ZA *et al.* Review of real-world evidence of dual inhibition of VEGF-A and ANG-2 with faricimab in NAMD and DME. *Int J Retina Vitreous*, 2024;10:5.
18. Khanani AM, Aziz AA, Khan H *et al.* The real-world efficacy and safety of faricimab in neovascular age-related macular degeneration: the TRUCKEE study - 6 month results. *Eye*, 2023;37: 3574-3581.
19. Lanzetta P, Korobelnik JF, Heier JS *et al.* Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (PULSAR): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*, 2024;403:1141-1152.
20. Sivaprasad S, Korobelnik J. BCVA gains with aflibercept 8 mg maintained through Week 96 in PULSAR with extended treatment intervals in patients with nAMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024;64(Arvo):E-Abstract 2115.
21. Wong T. Three-Year Outcomes of Aflibercept 8mg in nAMD: Safety and Efficacy Results from the PULSAR Extension study. Angiogenesis, Exudation, and Degeneration 2025; Miami, Fl: Bascolm Palmer Eye Institue - University of Miami Health System; 2025.
22. Jeong H, Shaia JK, Markle JC *et al.* Melatonin and Risk of Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmology*, 2024;142:648-654.
23. Pevet P. Melatonin. *Dialogues Clin Neurosci*, 2002;4:57-72.
24. Minich DM, Henning M, Darley C. *et al.* Is Melatonin the "Next Vitamin D"?: A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients*, 2022;14.
25. Rastmanesh R. Potential of melatonin to treat or prevent age-related macular degeneration through stimulation of telomerase activity. *Med Hypotheses*. 2011;76:79-85.
26. Tripathi R, Bano H, Alam MR. Case report on melatonin overdose: Cause and concern. *Sleep Med X*, 2024;7:100116.
27. Romdhoniyyah DF, Harding SP, Cheyne CP, Beare NAV. Metformin, A Potential Role in Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmol Ther*, 2021;10:245-260.
28. Aggarwal S, Moir J, Hyman MJ *et al.* Metformin Use and Age-Related Macular Degeneration in Patients Without Diabetes. *JAMA Ophthalmol*, 2024;142:53-57.
29. Song JS, Kim MS, Joo K *et al.* Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Poor Visual Acuity. *Retina*, 2024;44:1486-1494.
30. Ehrlich R, Weinberger D, Priel E *et al.* Outcome of bevacizumab (Avastin) injection in patients with age-related macular degeneration and low visual acuity. *Retina*, 2008;28:1302-1307.
31. El Matri L, Bouraoui R, Chebil A *et al.* Bevacizumab injection in patients with age-related macular degeneration associated with poor initial visual acuity. *J Ophthalmol*, 2012;2012:861384.
32. Galbinur T, Averbukh E, Banin E *et al.* Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration associated with poor initial visual acuity. *Br J Ophthalmol*, 2009;93:1351-1352.
33. Koch R, Schmidt M, Gebauer S *et al.* Intravitreal treatment in patients with exudative age-related macular degeneration and visual acuity </= 0.05. *BMC Ophthalmol*, 2015;15:138.
34. Sayed A, Ravichandran P, Canizela C *et al.* Role of EYP-1901 in neovascular age-related macular degeneration and diabetic eye diseases: review of Phase I/II trials. *Ther Deliv*, 2024;15:829-843.
35. Avery L. Sustained-Release Axitinib Hydrogel Implant, for Neovascular AgeRelated Macular Degeneration. 56th Annual Scientific Meeting of the Retina Society; New York, NY, USA2023.

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