L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en DMLA ?

T. DESMETTRE
Centre de Rétine Médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE,
Service d'ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS,
London International Medical Centre, LONDRES.

L'épidémiologie de la maladie, la modulation de nos moyens d'imagerie, les modalités de traitements et les perspectives d'avenir restent comme souvent les principaux domaines d'avancées en matière de DMLA. Nous discutons ici les éléments qui nous ont semblé les plus marquants au cours de l'année 2017.

Épidémiologie de la DMLA

La DMLA constitue une rétinopathie complexe avec un début le plus souvent tardif au cours de la vie. Elle est associée à une combinaison de variants génétiques rares dans le contexte de facteurs environnementaux complexes. La maladie reste la première cause de baisse de vision chez les sujets âgés de nos pays occidentaux et le vieillissement de la population de nos pays fait souvent craindre une majoration importante de l'incidence de la maladie au cours des années et dizaines d'années à venir.

Depuis le début des années 2000, l'amélioration de la prise en charge des néovaisseaux choroïdiens a pu inciter à développer le dépistage de la DMLA pour augmenter le nombre des patients qui accèdent aux traitements. L'amélioration des outils diagnostiques et leur démocratisation ont aussi contribué à l'impression souvent décrite par nos patients selon laquelle la DMLA est une maladie de plus en plus fréquente.

Pourtant, un article publié en novembre 2017 par l'équipe de Karen Cruickshanks à Madison dans le Wisconsin permet de moduler cette impression. Les données de la BEAVER DAM EYE STUDY publiées par les auteurs montrent en effet une baisse progressive du risque de développer une DMLA, en particulier chez les sujets nés au cours de la seconde moitié du XX^{e} siècle. Les auteurs calculent ainsi que chaque génération a un risque 60 % moindre de développer une DMLA dans les 5 ans par rapport à la génération précédente (***fig. 1***) [1].

De nombreuses études avait déjà illustré la notion suivant laquelle les sujets âgés "vieillissent mieux" qu'auparavant. Une diminution du risque de maladies cardiovasculaires [2], des démences [3], et d'autres pathologies chroniques associées au vieillissement [4]a été observée.

En 2008, l'étude BEAVER DAM EYE STUDY avait montré une diminution de la prévalence et de l'incidence quin-

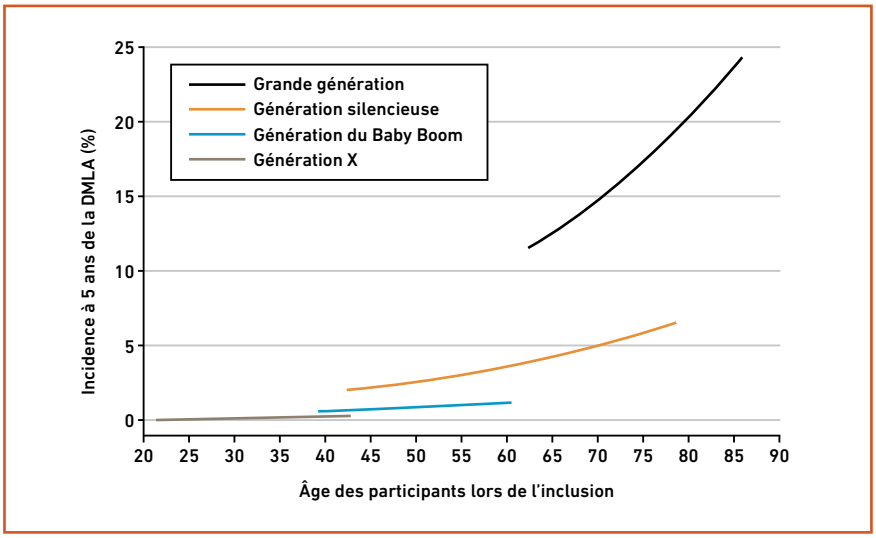

Fig. 1 : Estimation du risque de développer une DMLA à 5 ans en fonction de la génération des individus. Grande génération : sujets nés entre 1901 et 1924 ; génération silencieuse sujets nés entre 1925 et 1945 ; génération du baby boom : sujets nés entre 1946 et 1964 ; génération X : sujets nés entre 1965 et 1984 (d'après Cruickshanks, 2017).

L'Année ophtalmologique

quennale de la DMLA par cohorte de naissance pour les individus nés de 1903 à 1942 [5].

Ces données illustrent certainement l'importance des facteurs environnementaux vis-à-vis de l'incidence de la DMLA. Les résultats de cette étude témoignent donc des possibilités de prévention de la maladie. L'étude est cohérente avec celle de l'équipe de Rotterdam qui avait également montré en juillet dernier une diminution de l'incidence de la DMLA en Europe [6]. L'étude publiée par l'équipe de Rotterdam analysait les données du consortium *European Eye Epidemiology* (E3) sur la prévalence des formes précoces et avérées de DMLA en Europe de 1990 à 2013 (42 080 patients de 10 pays européens). Les auteurs rapportent une diminution des formes tardives de DMLA après 2006 (l'année de la commercialisation du ranibizumab). Les projections réalisées à partir des données de cette étude montrent à la fois une diminution de la prévalence de la maladie et une augmentation du nombre de cas liée au vieillissement de la population.

Les mécanismes qui expliquent la diminution du risque de survenue d'une DMLA dans la BEAVER DAM EYE STUDY restent l'objet d'hypothèses. Selon les auteurs, la diminution du tabagisme est trop récente pour expliquer, au moins à elle seule, les résultats de l'étude qui implique plusieurs générations. L'inflammation est impliquée dans les pathologies cardiovasculaires dont l'incidence a également diminué depuis la deuxième moitié du XXe siècle mais là également, la diminution de l'incidence de la DMLA ne paraît pas corrélée à une diminution des facteurs inflammatoires. Karen Cruickshanks et son équipe expliquent qu'il est possible que l'amélioration de l'environnement au sens large ait pu diminuer l'exposition à des neurotoxines qui étaient auparavant présentes dans l'eau, la nourriture. La meilleure prise en charge des infections depuis les antibiotiques utilisés depuis les années 1940 a pu aussi diminuer les séquelles tardives d'infections acquises au cours de l'enfance.

Un meilleur contexte environnemental depuis la seconde moitié du XXe siècle a donc pu favoriser la diminution de l'incidence de la DMLA comme celle d'autres pathologies associées au vieillissement. L'expression de la DMLA dans la seconde partie de la vie des individus contribue à la difficulté de la compréhension des mécanismes impliqués dans l'incidence de la maladie. Enfin, comme le souligne Johana Colijn, la prévalence de la maladie augmente en Europe et cette tendance sera majorée au cours des deux prochaines décades [6]. On assiste finalement à une majoration du nombre des cas de DMLA dans une population qui vieillit mais qui conserve de meilleures performances visuelles.

Méthodes d'imagerie, la place de l'OCT-angiographie

L'organisation des cabinets des rétinologues a été progressivement modifiée depuis plusieurs années [7, 8]. Au début des années 2000, l'architecture de la chaîne d'imagerie était encore bâtie autour du rétinographe, offrant la possibilité de réaliser des clichés monochromatiques, une autofluorescence puis une angiographie avec injection de colorant, l'OCT progressivement développé était un complément.

De plus en plus souvent, la chaîne d'imagerie est maintenant bâtie autour d'un rétinographe éventuellement grand champ de type Optos, Clarus500 ou autour d'un Eidon complété d'un OCT *spectral domain* ou *swept source*. La possibilité de réaliser des angiographies avec injection reste indispensable pour prendre en charge l'ensemble des pathologies de rétine médicale mais elle est maintenant placée en complément des clichés et de l'OCT et cette tendance s'est bien sûr accentuée depuis le début des années 2010 (***fig. 2***).

Depuis son avènement en 2013, l'OCT-angiographie a fait l'objet d'un nombre impressionnant de publications. Le fait d'élargir le champ des possibilités de l'OCT qui était déjà disponible a permis de répandre facilement la technique. Malgré tout, cette technique a probablement de réelles limites. Même chez des patients sélectionnés, même en corrigeant manuellement la sélection des plans analysés et même avec les tous derniers logiciels corrigeant les artefacts de projection, il persiste des faux négatifs pour la détection des néovaisseaux de la DMLA. L'apport pratique de l'OCT-angio est donc apparu un peu relatif par rapport à l'enthousiasme suscité initialement.

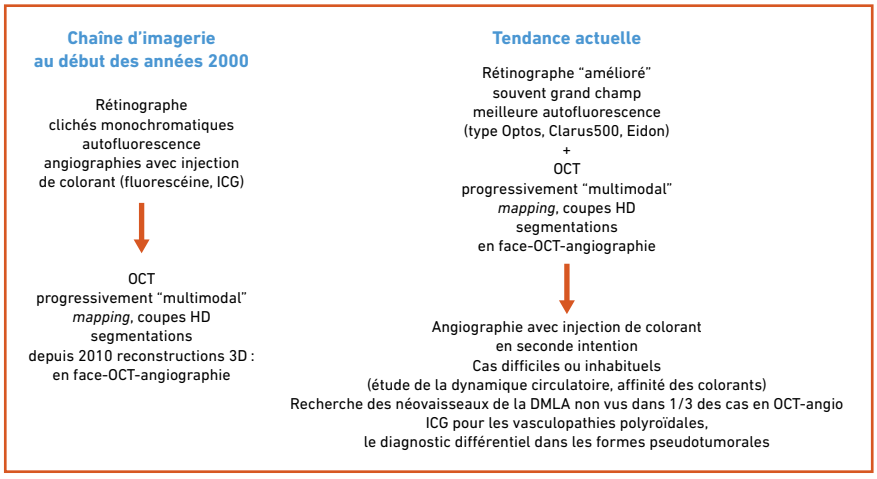

Fig. 2 : Évolution de la chaîne d'imagerie au cours des années 2000.

L'Année ophtalmologique

L'apport de cette technique a été plus important pour la compréhension des pathologies de rétine médicale que pour leur prise en charge pratique. On réalise moins d'angiographies à la fluorescéine depuis l'amélioration de la résolution de l'OCT-B avec le passage au *spectral domain* au début des années 2010 et aussi parce que depuis la disponibilité des anti-VEGF, les informations apportées en OCT-B sont devenues plus pertinentes pour les décisions thérapeutiques que la visualisation du lacis néovasculaire avec diffusion apportée par l'angiographie à la fluorescéine. Au cours des formes exsudatives de la DMLA, l'OCT-angio permet dans près de 2/3 des cas de visualiser le flux des néovaisseaux choroïdiens [9]. La technique vient alors en complément des clichés monochromatiques, de l'autofluorescence et surtout de l'OCT-B mais ces examens permettent souvent à eux seuls de déterminer la présence d'une complication exsudative.

Depuis plusieurs années, il est coutume de dire qu'à l'avenir, l'amélioration des performances des appareils d'OCT sur le logiciel comme sur le matériel permettra progressivement d'améliorer l'utilité de l'OCT-angio. L'amélioration de la qualité des rétinographes, la facilité d'acquisition d'images grand-champ tout comme la modification de l'organisation des structures de soins avec par exemple la mise en place du travail aidé contribueront à cette modification de l'architecture de la chaine d'imagerie.

Drusen, épaisseur de la choroïde

L'apparition de migrations pigmentaires et de drusen constitue le premier signe physique caractérisant la DMLA. Les drusen représentent classiquement l'accumulation de métabolites des photorécepteurs accumulés sous la neurorétine et ou sous l'épithélium pigmentaire. De nombreux types de drusen ont été décrits en fonction de leurs aspects, leur localisation et leurs formes.

Les drusen séreux situés en dessous du plan de l'épithélium pigmentaire rétinien (EP) sont les plus faciles à repérer. On les distingue des drusen miliaires ou des drusen intermédiaires qui sont probablement une forme évolutive vers des drusen séreux [10]. Au contraire, les pseudodrusen réticulés (PDR) sont situés en avant de l'EP et pourraient caractériser des formes particulières de la maladie. Plusieurs auteurs ont par exemple corrélé la présence de PDR avec les néovaisseaux choroïdiens de type III (anastomoses choriorétiniennes ou RAP) [11, 12]. Le terme de "pachydrusen" a été proposé plus récemment par Richard Spaide d'après l'observation de patients présentant une pachychoroïde [13]. L'auteur a mis en évidence des dépôts sous l'EP ayant des caractéristiques différentes de celles des drusen séreux. Ces pachydrusen sont souvent bien limités, isolés, et ont une forme plus complexe ovalaire, ou à contours plus spiculés que les drusen séreux (***fig. 3***).

Il est classique d'observer une résorption des drusen peu avant l'émergence de néovaisseaux choroïdiens ou peu avant la constitution d'une atrophie géographique. L'équipe de Ursula Schmidt-Erfurth a même tenté d'objectiver un délai entre le point d'inflexion de la courbe de résorption des drusen et la survenue d'une néovascularisation choroïdienne [14].

Richard Spaide a par ailleurs tenté de corréler le type de drusen observé au fond d'œil et l'épaisseur de la choroïde mesurée en OCT [13]. Les PDR seraient corrélés à une choroïde fine, ce qui est cohérent avec les observations sur les anastomoses choriorétiniennes [11]. Les drusen séreux seraient le plus souvent associés à une choroïde normale. Enfin, les pachydrusen seraient associés à des choroïdes épaisses (***fig. 4***).

Les variations interindividuelles de l'épaisseur choroïdienne et les varia-

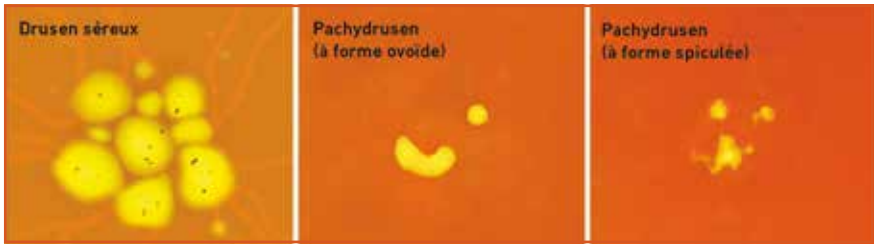

Fig. 3 : Schématisation de l'aspect des drusen séreux et des pachydrusen (d'après Spaide, 2017).

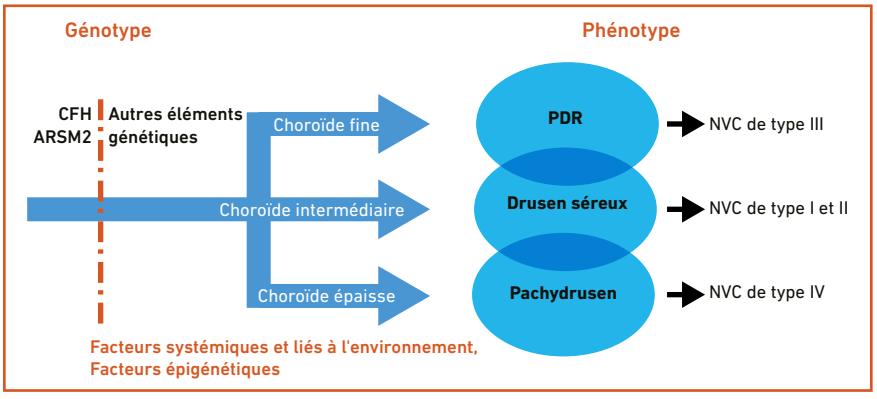

Fig. 4 : À partir de facteurs de risque génétiques communs (ARMS2, CFH), certains facteurs génétiques, certains facteurs associés à l'environnement et certains facteurs épigénétiques influenceraient l'épaisseur de la choroïde et le type de drusen. Il reste difficile de préciser la séquence des éléments étiologiques. (NVC : néovaisseaux choroïdiens) ; NVC de type III : anastomoses choriorétiniennes ou RAP ; NVC de type I : néovaisseaux sous épithéliaux (occultes) ; NVC de type II : néovaisseaux préépithéliaux (visibles) ; NVC de type IV : Vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC). (modifié d'après Spaide AAO 2017).

tions de l'épaisseur choroïdiennes avec l'âge peuvent faire relativiser ces observations. Enfin, Cheung *et al.* ont montré que les pachydrusen était associés à une vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC) (néovaisseaux choroïdiens de type IV) [15].

Néovaisseaux quiescents (néovaisseaux de type I infracliniques)

En 1998, Hanutsaha avait montré la présence de "plaques tardives" en angiographie ICG au niveau du second d'œil de patients suivis pour des néovaisseaux de la DMLA. Les auteurs avaient attribué ces hyperfluorescences en plaque à des néovaisseaux sans signe exsudatif dits "quiescents" (néovaisseaux de type I infracliniques) (16). Cette série de Hanutsaha comportait 432 patients et des néovaisseaux de type I quiescents étaient observés chez 36 patients (8 %). Cette notion ensuite été confirmée par des études histologiques *post mortem* chez des patients qui présentaient apparemment une simple maculopathie liée à l'âge (MLA) sans signe exsudatif [17].

À l'époque, aucune étude prospective évaluant l'histoire naturelle ni surtout l'intérêt éventuel d'un traitement n'a été réalisée, en partie parce que les traitements disponibles au début des années 2000 (photocoagulation, thérapie photodynamique) avaient un rapport bénéfice/risque assez faible. Une dizaine d'année plus tard, Querques *et al.* ont pourtant montré une tendance à la progression de ces plaques tardives sans changement significatifs de l'épaisseur maculaire, ni de la sensibilité maculaire ou de l'acuité visuelle [18, 19].

Depuis quelques années, il est apparu que l'OCT-angio pouvait permettre de visualiser ces néovaisseaux choroïdiens quiescents plus facilement qu'en angiographie ICG. Il est difficile de faire un comparatif des appareils mais les OCT *swept-source* qui utilisent un rayonnement positionné un peu plus loin dans l'infrarouge (1 050 nm) permettent *a priori* de mieux explorer les structures rétro-épithéliales que les OCT *spectral-domain*. Ceux-ci utilisent un rayonnement à 840 nm, qu'il est d'ailleurs intéressant de comparer au pic d'émission de l'ICG en solution plasmatique entre 820 et 830 nm [20].

En 2016, Roisman a publié une étude comportant 11 patients analysés à l'aide d'un prototype d'OCT *swept source* Zeiss (1 050 nm, 100 000 A-scan/s) [21]. Parmi ces 11 patients, 3 présentaient une plaque tardive en angiographie ICG alors qu'ils étaient asymptomatiques et que l'OCT-B ne montrait pas de signe exsudatif. Pour ces 3 patients, l'OCT-angio *swept source* permettait d'identifier un lacis néovasculaire sous un minime soulèvement de l'épithélium pigmentaire interprété comme du matériel ou des drusen conflents en OCT-B. Pour les autres patients de la série, l'OCT-angio ne montrait pas de lacis néovasculaire. En 2017, Capuano *et al.* ont analysé une série rétrospective comportant 19 cas de néovaisseaux quiescents chez des patients présentant une atrophie géographique. Le bilan d'imagerie comportant une angiographie ICG et un OCT-angio *spectral domain* (Cirrus5000, Zeiss) [22]. Au cours du suivi de 45,7 ±14,7 mois, 5 de ces patients ont développé une exsudation. Les auteurs font remarquer que les néovaisseaux quiescents prédominent au bord des plages d'atrophie ce qui pourrait refléter une hyperexpression locale de VEGF par les cellules de l'épithélium pigmentaire qui persistent.

La discussion de l'équipe de Capuano fait envisager la possibilité d'un rôle protecteur de ces néovaisseaux vis-à-vis du développement d'une atrophie géographique. En effet, au terme de leur étude, dans 92 % des cas la surface des néovaisseaux quiescents correspondait à la zone d'épargne par le processus d'atrophie. Cette notion rejoint la réflexion de Roisman suivant laquelle le soulèvement de l'épithélium pigmentaire favoriserait l'apport de nutriments aux cellules de l'épithélium et aux photorécepteurs susjacents. Un affaissement inopiné pourrait alors être un facteur d'atrophie des photorécepteurs.

L'équipe de Roisman avait proposé d'affiner la classification de la DMLA. Le concept des formes "intermédiaires" inclut des formes de MLA sans néovaisseaux au même titre que des formes comportant des néovaisseaux quiescents. Les études visant à évaluer la prévention des néovaisseaux de la DMLA, par exemple les compléments micronutritionnels ont donc inclus ces néovaisseaux quiescents au même titre que les simples MLA. Il est probable que les deux types de patients aient un potentiel évolutif différent. Il semblerait utile qu'un OCT-angio soit utilisé pour départager ces patients ou pour tout au moins vérifier leur répartition homogène entre un groupe traité et un groupe observé.

Sur le plan pratique, la prise en charge systématique de ces néovaisseaux quiescents par un traitement anti-VEGF serait une option séduisante si une évolution vers une exsudation était certaine. On ne dispose cependant pas encore des éléments qui permettraient de repérer les néovaisseaux quiescents qui sont susceptibles de décompenser prochainement. La plupart des auteurs proposent que ces lésions bénéficient dans un premier temps d'un suivi particulièrement attentif et qu'elles ne soient traitées que dans le cadre d'études randomisées. Enfin, un traitement systématique de ces lésions par injections d'anti-VEGF nous priverait d'informations sur l'évolution naturelle des néovaisseaux quiescents.

On retiendra donc la possibilité de détecter en OCT-angiographie des néovaisseaux choroïdiens quiescents qui sont habituellement classés dans les simples MLA. Il est possible que ces néovaisseaux participent à une réponse aux processus qui sont impliqués dans la pathogénie de l'atrophie géographique et

L'Année ophtalmologique

qu'ils témoignent alors d'un mécanisme protecteur. Pour cette raison, l'identification de ces néovaisseaux incite actuellement à un suivi attentif plutôt qu'à un traitement. En outre, leur évolution naturelle reste imprécise.

Atrophie géographique : reste-t-il des perspectives thérapeutiques ?

Aucun traitement n'a pour l'heure démontré une efficacité pour le traitement de l'atrophie géographique. L'atrophie géographique représenterait un tiers des DMLA aux stades tardifs. Aux États-Unis la prévalence est de 650 000 chez les sujets de plus de 80 ans. Les cibles thérapeutiques envisagées depuis plusieurs années découlent des mécanismes qui sont impliqués dans la pathogénie de l'atrophie :

– **prévention du stress oxydatif** ;
– **protection ou de la vascularisation choroïdienne** ;
– **neuroprotection** ;
– **modulation du cycle visuel** pour prévenir l'accumulation de toxiques (lipofuscine/A2E) ;
– **modulation du système immunitaire** en particulier la voie complément ;
– **thérapie cellulaire**.

>>> **Le lampalizumab** est un inhibiteur du facteur D de la voie alterne du complément. Après des résultats prometteurs en phase II (étude MAHALO), l'efficacité n'a pas été objectivée par les études de phase III (études SPECTRI et CHROMA). L'option du lampalizumab a donc été abandonnée à l'automne 2017.

>>> Parmi les pistes encore envisageables, on note ici l'étude de phase II FILLY, rapportée à l'AAO 2017 qui a montré un résultat favorable avec la molécule **APL-2** (23) (***fig. 5***). Cette molécule inhibe plus largement la voie du complément et a obtenu une réduction de 20,0 % (traitement mensuel) à 28,6 % (traitement bimensuel) de la progression de l'atrophie à 12 mois. La phase III est en cours de recrutement.

Dans cette étude, la tolérance de l'APL-2 était bonne, sans effets indésirables majeurs mais les auteurs ont noté une plus forte prévalence de néovaisseaux secondaires dans le groupe APL-2 traité mensuellement (18 %, contre 8 % pour groupe traité en bimensuel ou le groupe sham). La survenue de néovaisseaux choroïdiens favorisée par un traitement qui pourrait avoir une efficacité contre l'atrophie géographie peut rappeler les remarques de Roisman et Capuano qui évoquaient un rôle protecteur des néovaisseaux quiescents vis-à-vis des processus d'atrophie [21, 22].

>>> **La brimonidrine** est un neuroprotecteur qui a montré des résultats positifs dans une étude de phase II. Le principe actif est disposé dans un implant à libération prolongé identique à celui libérant la dexaméthasone. L'étude de phase II a évaluait l'intérêt d'une injection à l'inclusion et à 6 mois. L'efficacité a été évaluée à 12 mois et l'étude montre une réduction de la progression de l'atrophie de 18,8 à 27,5 %. Une étude de phase III est en cours d'élaboration.

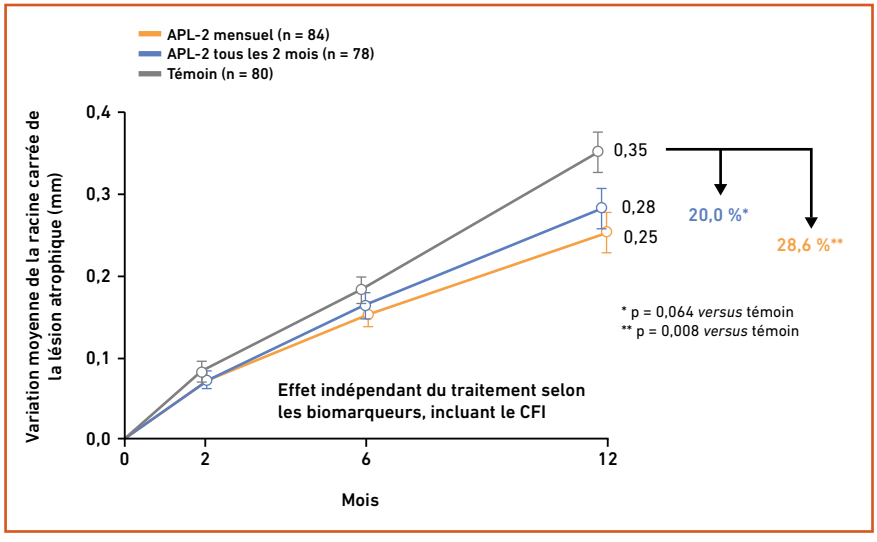

Fig. 5 : Résultats de l'étude FILLY (d'après Boyer AAO 2017).

Traitement des formes néovasculaires de la DMLA

Les études qui avaient validé l'utilisation du ranibizumab et de l'aflibercept de même que l'étude CATT comparant le ranibizumab au bevacizumab, ont montré que ces anti-VEGF permettaient d'obtenir un gain initial d'acuité visuel moyen de l'ordre de 6 à 8 lettres ETDRS.

Au cours de la première année de traitement, ce gain est globalement maintenu avec un nombre d'injections intravitréennes de l'ordre de 7 dans les études princeps. Toutes les études de "vraie vie" ou celles validant les modalités de retraitements suivant des rythmes particuliers ont montré l'importance du suivi régulier des patients, en particulier avec des contrôles en OCT. Aucune de ces études n'a permis d'envisager une occlusion définitive des néovaisseaux choroïdiens et les traitements actuels imposent finalement un traitement ou tout au moins un suivi "à vie".

Cette avancée thérapeutique illustre l'efficacité du blocage de toutes les isoformes du VEGF développée au début des années 2000. Ce concept avait fait suite à celui d'un blocage partiel de l'activité anti-VEGF "pathologique" avec le pegaptamid qui bloque l'isoforme 165 du VEGF impliqué dans les néovaisseaux pathologiques.

Au cours des années qui suivent la mise en route du traitement, le gain visuel initial n'est pas toujours maintenu. Des processus de fibrose sous rétinienne, d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et de la neurorétine sont observés de même qu'une tendance à la diminution de l'observance du traitement. Enfin, des épisodes hémorragiques peuvent venir brutalement bouleverser le pronostic visuel.

Dans ce contexte, de nombreuses molécules sont développées pour améliorer l'efficacité initiale et pour améliorer la sécurité des traitements. Certains auteurs ont mis en question le blocage de toutes les isoformes du VEGF avec un médicament injecté régulièrement dans le vitré pendant des années.

Les pistes des traitements à venir sont multiples. Leur classification n'est pas facilitée par les cibles parfois multiples des molécules avec des mécanismes intriqués. À l'*American Academy of Ophthalmology*, Peter Kaiser a regroupé les molécules à venir suivant leurs cibles [24]. Schématiquement, elles ciblent le VEGF extracellulaire (VEGF-A, VEGF-B, PlGF, VEGF-C et VEGF-D) (***fig. 6***), la cascade d'activation de la tyrosine kinase (***fig. 7***) ou la voie des intégrines (***fig. 8***). La voie de l'angiopoïé-

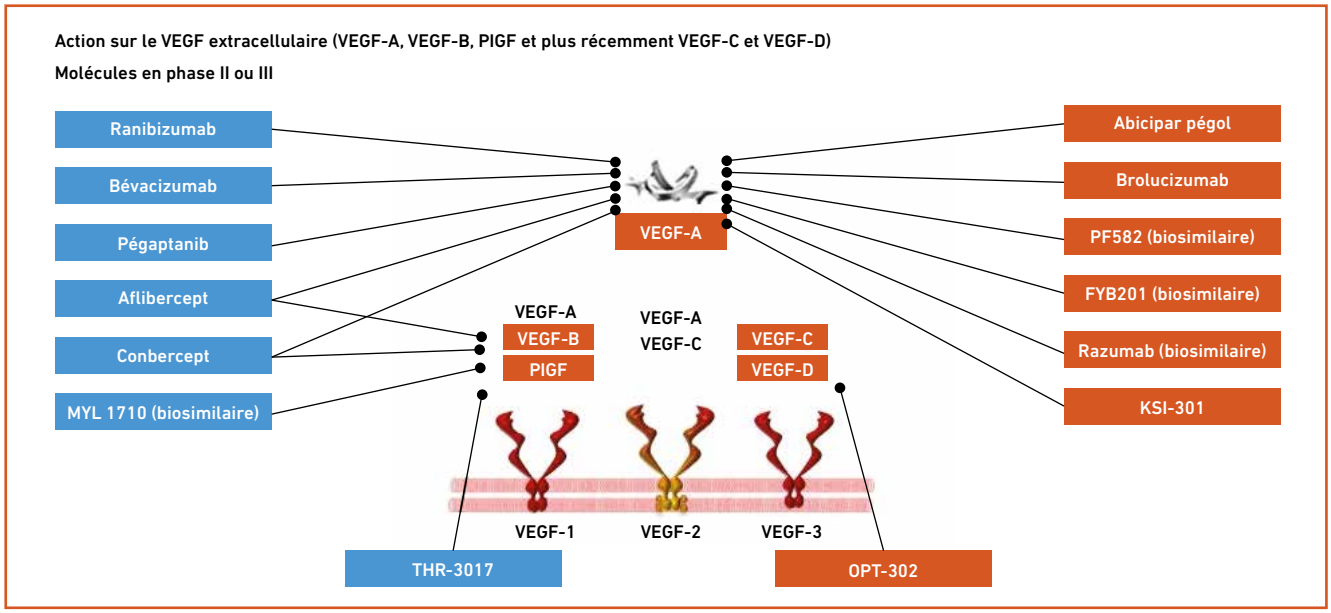

Fig. 6 : Molécules ciblant le VEGF extracellulaire (d'après Kaiser PK AAO 2017).

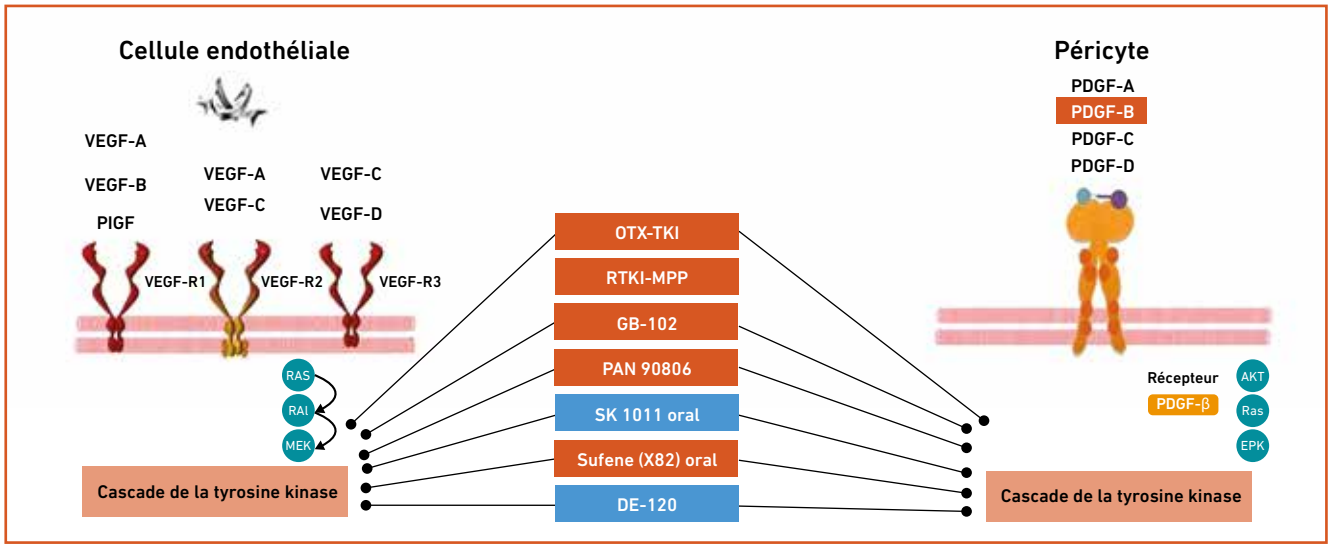

Fig. 7 : Molécules modulant l'activité de la tyrosine kinase (d'après Kaiser PK AAO 2017).

L'Année ophtalmologique

tine peut être représentée sur un schéma similaire (***fig. 9***).

La piste des anti-PDGF (*platelet derived growth factor*) avait été très médiatisée et semblait la plus prometteuse jusqu'à la fin de l'année 2016 avec deux molécules : le pegpleranib évalué en combinaison avec le ranibizumab et le rinucumab évalué en combinaison avec l'aflibercept. Ces deux pistes ont été abandonnées faute de confirmation des résultats des études de phase II par des études de phase III.

On peut aussi regrouper les perspectives thérapeutiques selon deux voies, celles visant à optimiser les traitements anti-VEGF et celles visant à utiliser des associations thérapeutiques.

L'optimisation de l'utilisation des anti-VEGF passe le plus souvent par l'utilisation d'un schéma de traitement en Inject & Extend. Plusieurs études dites de "vraie vie" avaient validé ce schéma pour le bevacizumab puis le ranibizumab et plus récemment pour l'aflibercept.

Peut être le nombre d'injections nécessaires pour obtenir et maintenir le gain initial de l'acuité sera t'il un critère pour départager les molécules actuelles des molécules encore en phase III telle que le brolucizumab.

Parmi les associations thérapeutiques en perspective, une option étudiée consiste à bloquer de façon conjointe le VEGF-A et l'angiopoïetine-2 (ANG-2). Les deux cytokines semblent en effet agir en synergie dans la cascade de l'angiogenèse impliquée dans les formes néovasculaires de la DMLA.

Sur les études de modèles animaux de néovaisseaux choroïdiens, l'inhibition conjointe de ces deux cytokines s'est révélée particulièrement active pour réduire le nombre de néovaisseaux, diminuer leur excès de perméabilité, diminuer l'œdème, et diminuer la perte neuronale [25]. Actuellement, deux molécules sont évaluées, d'une part le RG7716 qui comporte deux domaines de liaison (Fab) l'un inhibant l'Ang2, l'autre inhibant le VEGF, d'autre part le REGN910 (nesvacumab) qui inhibe l'Ang2 et qui est co-formulé avec l'aflibercept. Ces deux molécules sont actuellement en cours de phase II (Avenue, Boulevard, Stairway, Onyx, Ruby) et les résultats sont attendus pour la première moitié de 2018.

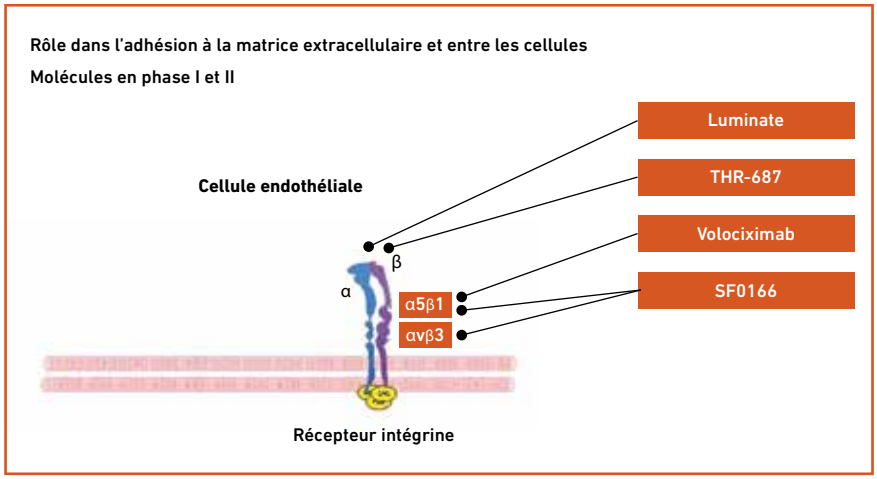

Fig. 8 : Molécules ciblant les intégrines (d'après Kaiser PK AAO 2017).

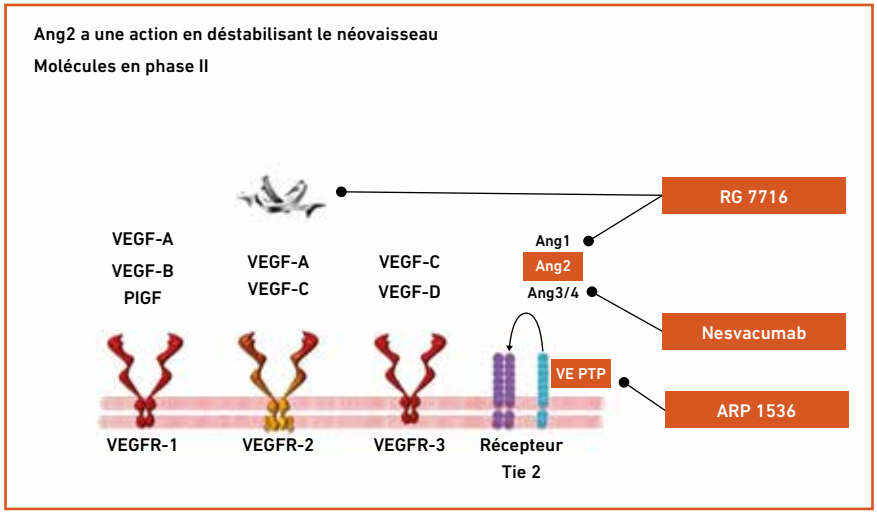

Fig. 9 : Molécules ciblant l'angiopoïétine (d'après Kaiser PK AAO 2017).

Conclusion

L'épidémiologie, l'imagerie, la compréhension des pathologies correspondent finalement à des éléments qui ont surtout un intérêt pour les médecins. L'avènement des nouveaux traitements est au contraire plus important pour les patients.

À ce propos, on peut rappeler ici que l'enthousiasme associé aux résultats des études de phase II doit être relativisé. Ces études visent en premier lieu à afficher une démarche de recherche et à recruter des investisseurs, elles visent en second lieu à guider la mise en place des études de phase III. Ce sont ces études de phase III qui permettent de valider un nouveau traitement.

POINTS **FORTS**

- La prévalence de la DMLA est majorée "mécaniquement" avec le vieillissement de la population des pays industrialisés. En revanche, l'incidence de la maladie et surtout celle des formes graves n'augmente pas aussi rapidement que l'on aurait pu le prédire, probablement en raison d'une amélioration globale des facteurs liés à l'environnement.
- Les indications de l'angiographie à la fluorescéine sont rares depuis l'avènement des SD-OCT en 2010 et cela a conduit à modifier progressivement la chaîne d'imagerie des cabinets d'ophtalmologie.
- Les apports de l'OCT-angiographie sont nombreux mais ils concernent actuellement davantage la compréhension des affections que leur prise en charge pratique. Il est certain que dans le futur, avec des améliorations l'OCT-angiographie sera une alternative à l'angiographie à la fluorescéine dans plusieurs pathologies rétiniennes.
- À partir d'un "tronc commun" associé à des facteurs génétiques bien établis, les patients à risque de DMLA n'évoluent pas tous de la même façon. Des facteurs plus complexes influencent par exemple, l'épaisseur de la choroïde et le type de drusen. Ces deux éléments sont eux-mêmes associés à des phénotypes différents de la maladie.
- Les néovaisseaux quiescents (ou de type I infraclinique) étaient repérés en angiographie ICG. Ils sont maintenant plus facilement et plus souvent identifiés en OCT-angio. Leur pathogénie est peut-être plus complexe qu'en apparence. Ils pourraient participer à des mécanismes de protection de l'atrophie géographique. En l'absence de signe de décompensation, tous les auteurs proposent une surveillance simple.
- Il persiste des pistes de traitements de l'atrophie géographique mais aucune n'a actuellement fait la preuve de son efficacité dans une étude randomisée de phase III.
- Pour les formes néovasculaires de la DMLA, de nombreuses molécules sont à l'étude. L'optimisation des traitements actuels reste encore un élément important pour améliorer le pronostic visuel des patients.

L'épisode de la vertéporfine avait déjà permis aux ophtalmologistes de relativiser les résultats des études de phase III.

Le contexte épidémiologique décrit au début de cet article apparaît plus favorable pour notre avenir que ne le laisserait penser les pyramides des âges de nos pays occidentaux. Dans ce contexte, les pistes pour le traitement de l'atrophie géographique et pour optimiser encore le traitement des néovaisseaux de la DMLA sont autant d'éléments opportuns.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cruickshanks KJ, Nondahl DM, Johnson LJ *et al.* Generational Differences in the 5-Year Incidence of Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol*, 2017. Epub ahead of print.
2. McGovern PG, Pankow JS, Shahar E *et al.* The Minnesota Heart Survey Investigators. Recent trends in acute coronary heart disease–mortality, morbidity, medical care, and risk factors. *N Engl J Med*, 1996;334:884-890.
3. Satizabal C, Beiser AS, Seshadri S. Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*, 2016;375:93-94.
4. Doll R. Progress against cancer: an epidemiologic assessment: the 1991 John C. Cassel Memorial Lecture. *Am J Epidemiol*, 1991;134:675-688.
5. Klein R, KnudtsonMD, Lee KE *et al.* Age-period-cohort effect on the incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 2008;115:1460-1467.
6. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E *et al.* EYE-RISK consortium; European Eye Epidemiology (E3) consortium. Prevalence of age-related macular degeneration in Europe: the past and the future. *Ophthalmology*, 2017;S0161-6420:32475-32477.
7. Bennett TJ, Barry CJ. Ophthalmic imaging today: an ophthalmic photographer's viewpoint - a review. *Clin Exp Ophthalmol*, 2009;37:2-13.
8. Cohen SY, Weber M, Oubraham H *et al.* Imaging in retina units: changes observed during the last 12 years. *Eur J Ophthalmol*, 2014;24:216-220.
9. Liang MC, de Carlo TE, Baumal CR *et al.* Correlation of spectral domain optical coherence tomography angiography and clinical activity in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2016;36:2265-2273.
10. Klein ML, Ferris FL III, Armstrong J *et al.* Retinal precursors and the development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2008;115:1026-1031.
11. Tsai ASH *et al.* Retinal angiomatous proliferation. *Surv Ophthalmol*, 2017;62:462-492
12. Freund KB *et al.* Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina*, 2008;28:201-211
13. Spaide RF. Disease expression in nonexudative age-related macular degen-

L'Année ophtalmologique

eration varies with choroidal thickness. *Retina*, 2017. Epub ahead of print.

14. Schlanitz FG, Baumann B, Kundi M *et al.* Drusen volume development over time and its relevance to the course of age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2017;101:198-203.
15. Cheung CMG, Lai TYY, Ruamviboonsuk P *et al.* Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Definition, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Ophthalmology*. 2018 Jan 10. pii: S0161-6420(17)32863-32864.
16. Hanutsaha P, Guyer DR, Yannuzzi LA *et al.* Indocyaninegreen video-angiography of drusen as a possible predictive indicator of exudative maculopathy. *Ophthalmology*, 1998;105: 1632-1636.
17. Spraul CW, Grossniklaus HE. Characteristics of drusen and Bruch's membrane in postmortem eyes with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1997;115:267-273.
18. Querques G, Srour M, Massamba N *et al.* Functional and multimodal imaging of treatment-naive "quiescent" choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54: 6886-96892.
19. Querques G, Tran TH, Forte R *et al.* Anatomic response of occult choroidal neovascularization to intravitreal ranibizumab: a study by indocyanine green angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012;250:479-484.
20. Desmettre T, Devoisselle JM, Mordon S. Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green (ICG) as related to angiography. *Surv Ophthalmol*, 2000;45:15-27
21. 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
22. Capuano V, Miere A, Querques L *et al.* Treatment-Naïve Quiescent Choroidal Neovascularization in Geographic Atrophy Secondary to Nonexudative Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2017;182:45-55.
23. Boyer DS *et al.* Section IX: Late-Breaking Developments - Part I, AAO, 2017.
24. Kaiser PK *et al.* Section XI: neovascular AMD AAO, 2017.
25. Regula JT, Lundh von Leithner P *et al.* Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med*, 2016;8:1265-1288.

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