

I L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en DMLA ?



T. DESMETTRE

Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.
Queen Anne St. Medical Centre, LONDRES.

Nous reprenons pour ce numéro une synthèse des données publiées sur la dégénérescence liée à l'âge (DMLA) au long de l'année précédente. Les sujets sont variés, entre l'intelligence artificielle et les facteurs prédictifs de l'évolution de l'atrophie géographique. Un élément très encourageant concerne une nouvelle génération d'implants sous-rétiniens qui permettraient d'améliorer les performances visuelles des patients souffrant d'une atrophie géographique. Concernant les formes néovasculaires, on dispose de résultats à 2 ans des études de phase III sur le brolucizumab qui devraient permettre d'espacer les injections intravitréennes de 3 mois chez la plupart des patients.

Intelligence artificielle et DMLA

L'intérêt de l'intelligence artificielle (IA) pour l'interprétation de l'imagerie en

rétine médicale résulte de l'affinement de la sémiologie, de l'accroissement du volume des données à interpréter et des plus grandes capacités de nos ordinateurs, qui peuvent à présent traiter rapidement des données complexes.

Dans le cadre de la DMLA, il y a 20 à 30 ans, il semblait remarquable de distinguer simplement une fluorescence sans diffusion correspondant à des altérations pigmentaires d'une diffusion du colorant traduisant la présence de néovaisseaux choroïdiens. Aujourd'hui, c'est surtout à partir d'un OCT devenu multimodal qu'il faut établir un diagnostic, beaucoup plus précis. La localisation d'une éventuelle néovascularisation par rapport à l'épithélium pigmentaire, l'épaisseur choroïdienne et le type de drusen associés sont les principales données qui permettent au praticien de faire la distinction entre 4 types de néovaisseaux. L'ophtalmologiste doit aussi établir un pronostic suivant l'étendue des altérations pigmentaires, la présence d'un éventuel œdème intrarétinien.

On peut ajouter à ces éléments le plus grand nombre de patients désormais bien mieux dépistés et plus précoce-ment, la diminution de la démographie médicale, enfin l'exigence du meilleur diagnostic (de la part des médecins et des patients) pour une prise en charge adaptée. Tous ces éléments font la place à une aide représentée par l'intelligence artificielle.

Les auteurs d'une étude, réalisée en commun par des ophtalmologistes londoniens du *Moorfields Eye Hospital* et de la société *DeepMind*, ont évalué l'intérêt d'un modèle d'intelligence

artificielle pour gérer le degré d'urgence à adresser les patients au spécialiste de la rétine [1]. L'originalité du modèle élaboré par *DeepMind* repose sur l'analyse d'images en 3 dimensions de l'OCT. Le modèle a d'abord été entraîné à l'interprétation des images sur la base de 14 884 scans d'OCT-B.

L'un des résultats intéressants de l'étude repose sur la comparaison des performances du modèle d'IA avec l'interprétation par des ophtalmologistes spécialistes de la rétine et par des optométristes. La **figure 1** montre que, sur un ensemble de 997 patients présentant des pathologies diverses (néovaisseaux de la DMLA, néovaisseaux du myope fort, syndromes d'interfaces, chorio-rétinite séreuse centrale...), l'estimation du degré d'urgence à adresser le patient en milieu spécialisé a été meilleure avec le modèle d'IA (5,5 % d'erreurs en moyenne), même si les spécialistes de la rétine ou les optométristes avaient été aidés par l'examen du fond d'œil et l'interrogatoire du patient.

Un autre élément intéressant était la possibilité d'utiliser le modèle d'IA des auteurs sur des images provenant d'appareils d'OCT différents.

Une autre étude, publiée en juillet 2018 par l'équipe d'Ursula Schmidt-Erfurth, portait sur l'analyse de 495 yeux avec une forme intermédiaire de DMLA. Les auteurs utilisaient un logiciel d'intelligence artificielle intégrant l'analyse du volume des drusen basée sur des images OCT, la présence de points hyper-réfléctifs (*hyperreflective foci*) et d'autres éléments fondés sur l'imagerie, mais aussi des données démographiques et

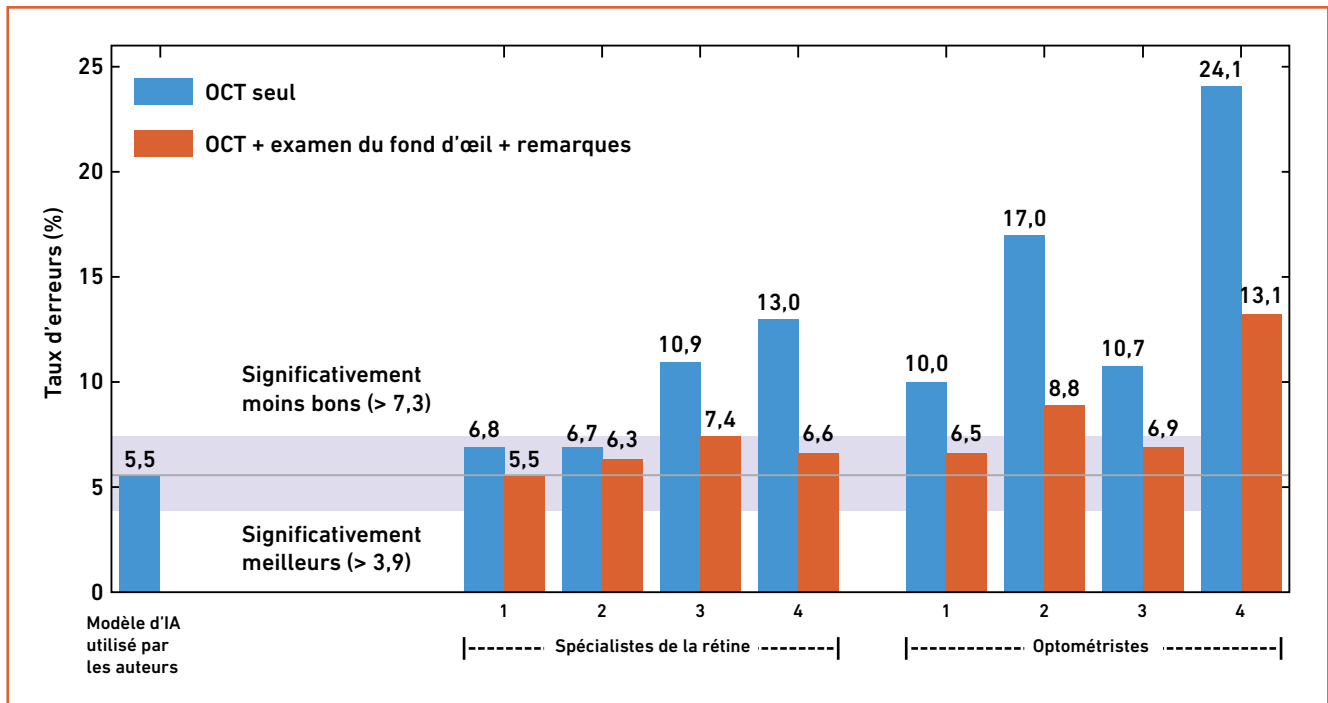


Fig. 1 : Taux d'erreurs concernant la décision d'adresser le patient. Le nombre de patients était de 997 : 252 à adresser en urgence, 230 à adresser en semi-urgence, 266 à adresser en procédure de routine et 249 relevant de la surveillance simple. On note le faible taux d'erreurs de 5,5 % pour le modèle d'IA (reposant sur l'interprétation de l'OCT seul), à comparer aux taux plus importants des médecins spécialistes de la rétine puis des optométristes (d'après J. De Fauw [1]).

des éléments associés au terrain génétique (34 variants à risques pour la DMLA). Les auteurs ont pu ainsi élaborer un modèle prédictif personnalisé permettant de préciser le degré d'évolution des patients vers une néovascularisation ou une atrophie géographique [2].

L'intelligence artificielle est un sujet tendance. La possibilité pour un appareil de dépasser les performances des êtres humains pourtant formés pendant de longues années n'est pas nouvelle. Elle éveille à la fois de nouvelles possibilités d'organisation et certaines craintes.

En ophtalmologie, il est évident que l'apport de l'IA permettra bientôt de faire plus rapidement de meilleurs diagnostics et pour un plus grand nombre de patients, cela ne peut être que bénéfique pour eux. Le contact humain et l'empathie resteront cependant encore pour un moment des qualités propres aux médecins.

Mesure du volume des drusen et pronostic évolutif de la DMLA

La présence de drusen et de migrations pigmentaires constitue le premier signe précurseur de la DMLA observable au fond d'œil. Les premiers stades de la maculopathie liée à l'âge (MLA) sont définis par la présence des drusen séreux (plus de 125 µm) qui ont habituellement tendance à augmenter de volume puis à confluer. Ces drusen séreux sont en règle progressivement associés à des migrations pigmentaires. L'association de ces deux types de lésions permet déjà de calculer un risque statistique de progression de la maladie [3]. La classification de Ferris est pratique en consultation pour apporter aux patients un ordre de grandeur du risque évolutif. Cela permet soit de rassurer des patients très inquiets, soit de motiver une surveillance rapprochée ou la prescription de compléments en micronutrition.

Pourtant, il reste difficile en pratique clinique de quantifier les choses de façon très précise : certains patients restent stables pendant de longues années, d'autres évoluent plus rapidement vers des lésions d'atrophie étendue et/ou vers une néovascularisation choroïdienne.

L'étude d'Anna Schlanitz, publiée récemment dans le *British Journal of Ophthalmology*, représente une étape supplémentaire pour chercher à quantifier le risque évolutif des lésions de la MLA [4]. L'évolution du volume total des drusen, mesuré de façon automatique en OCT, a été corrélée avec le pronostic évolutif de la DMLA, en particulier le risque d'évolution vers des néovaisseaux choroïdiens ou une atrophie géographique. Les auteurs de cette étude rétrospective montrent que l'augmentation du volume total des drusen était comparable chez tous les patients et qu'elle pouvait être modélisée avec une équation polynomiale du 3^e degré (fig. 2).

L'Année ophtalmologique

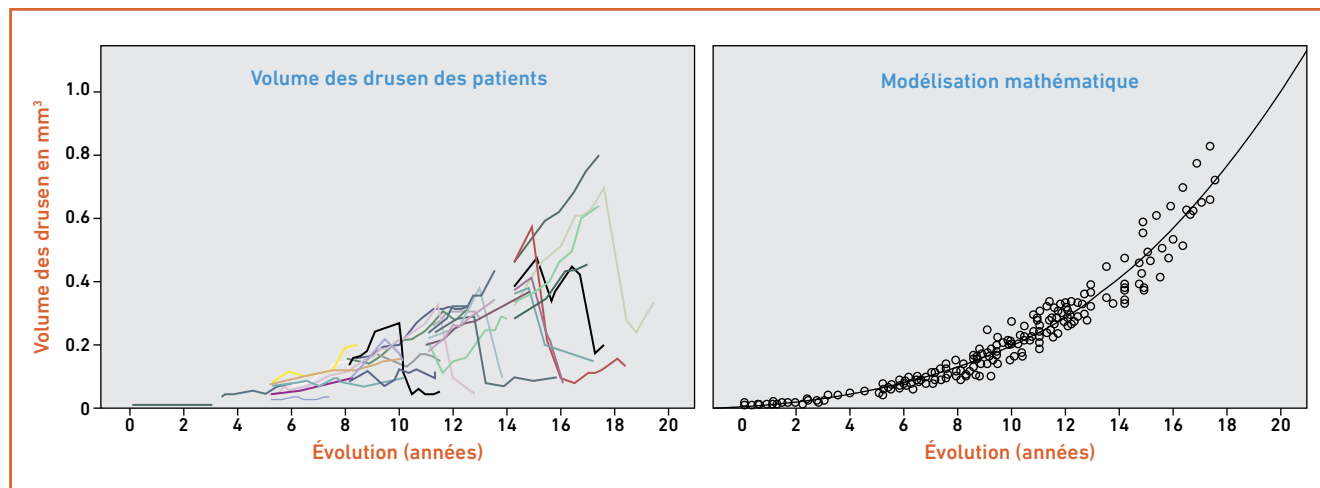


Fig. 2 : Modélisation mathématique de l'évolution du volume des drusen. À partir des données de 50 yeux chez 30 patients (à gauche), les auteurs ont pu montrer une majoration homogène du volume des drusen qui a permis une modélisation sur le long terme (à droite) (d'après A. Schlanitz [4]).

L'homogénéité de la progression a permis d'établir un modèle extrapolé sur une période de près de 20 ans. Selon les auteurs, l'absence de phénomène de saturation sur les courbes individuelles peut traduire une altération progressive du métabolisme de l'épithélium pigmentaire, provoquant l'accumulation du matériel des drusen. L'homogénéité des données concernant la majoration progressive du volume des drusen est remarquable, alors que la sélection des patients ne faisait pas intervenir de facteurs génétiques.

Au cours du suivi des patients, une régression spontanée du volume des drusen a été observée sur 22 des 50 yeux. Dans ce groupe, 4 yeux ont développé des néovaisseaux choroïdiens et 3 ont développé une atrophie géographique. Les courbes individuelles des patients ayant une régression du volume des drusen avaient toujours une pente rapide (**fig. 3**).

Le délai entre l'éventuelle régression du volume des drusen et l'évolution de la maladie vers des néovaisseaux ou vers une atrophie géographique n'est pas apparu très homogène. Pour la survenue de néovaisseaux choroïdiens, ce délai était de 3 à 29 mois (16,5 mois en moyenne). Pour la constitution d'une

atrophie géographique, il était de 3 à 12 mois (8,7 mois en moyenne).

Plusieurs auteurs avaient déjà tenté de corréler l'évolution du volume des drusen avec l'évolutivité de la MLA [5, 6]. En 2014, Nathoo *et al.* avaient montré une corrélation entre la surface des drusen et leur volume et le risque de développer une atrophie géographique ou des néovaisseaux choroïdiens [7].

Peut-être que l'inclusion de données en rapport avec les variants à risque (CFH

et ARSM2) permettrait d'affiner le caractère prédictif de la régression des drusen. On peut en tous cas retenir de cette étude la possibilité d'établir une modélisation mathématique de l'évolution du volume des drusen chez les patients qui présentent une MLA. La régression des drusen a une valeur prédictive du risque d'évolution de la MLA vers une forme néovasculaire ou atrophique de la DMLA. Actuellement, les auteurs ne sont pas parvenus à déterminer avec précision le délai de survenue de cette évolution.

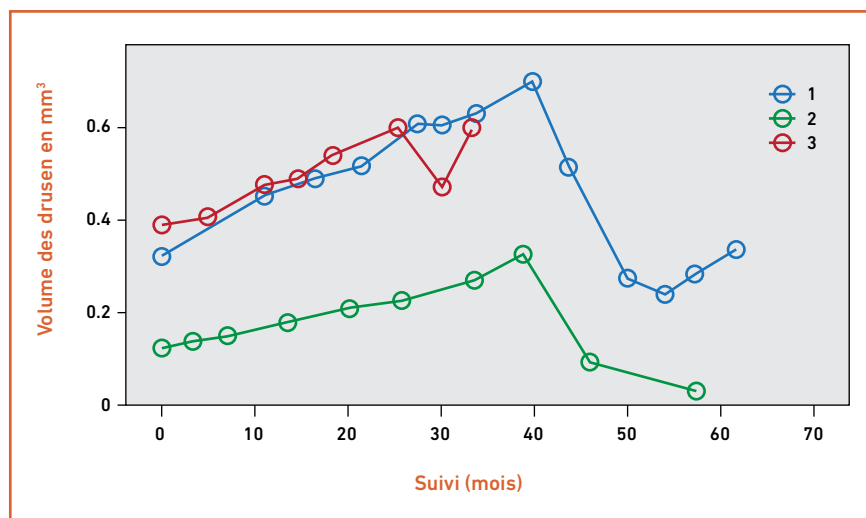


Fig. 3 : Courbes individuelles montrant la régression du volume des drusen chez 3 patients (d'après A. Schlanitz [4]).

Atrophie géographique : critères diagnostiques et marqueurs de l'évolutivité

La définition de l'atrophie géographique a longtemps été imprécise. C'est seulement au milieu des années 1970 que Blair, d'une part, et Sarks, d'autre part, ont utilisé l'expression "*Geographic Atrophy of Retinal Pigmentary Epithelium*" pour désigner les formes évoluées et non exsudatives de la DMLA [8, 9].

Plus récemment, l'amélioration des moyens d'imagerie, en particulier de l'OCT, a permis d'apporter une meilleure définition des formes non exsudatives de la DMLA. Les auteurs du groupe CAM (*Classification of Atrophy Meeting-Group*) se sont accordés pour relier le terme "atrophie géographique" à la présence de lésions atrophiques de la rétine externe à bords nets, associées à une perte de photorécepteurs, d'épithélium pigmentaire rétinien (EP) et de la choriocapillaire sous-jacente [10]. La définition de l'atrophie géographique repose actuellement sur l'OCT, même si d'autres moyens diagnostiques permettent de compléter le bilan.

1. Moyens d'imagerie

Les **clichés couleurs (CP)** restent le premier outil d'imagerie dont disposent de nombreux praticiens, il est donc utile que certains critères diagnostiques reposent sur la description de clichés couleurs.

L'**autofluorescence (FAF)** a longtemps été l'élément principal permettant de repérer les plages d'atrophie et d'avoir une certaine notion de leur évolutivité. Depuis le milieu des années 2000, l'amélioration de la technologie a permis d'utiliser l'autofluorescence dans des essais cliniques concernant la progression des plages d'atrophie.

La technique repose sur l'analyse d'un rayonnement du spectre visible, elle a donc l'inconvénient d'éblouir les patients et, surtout, d'être relativement

dépendante de la transparence des milieux. Enfin, l'absorption du rayonnement bleu par le pigment maculaire xanthophylle a conduit à développer une technique d'autofluorescence en vert.

Certains auteurs ont développé la **réflectance en proche infrarouge (NIR)** qui permet d'obtenir des images assez superposables à celles de l'autofluorescence, en s'affranchissant d'un éventuel trouble des milieux et d'une absorption par le pigment maculaire. L'aspect des images est cependant un peu influencé par l'épaisseur de la choroïde sous-jacente aux zones d'atrophie.

Le développement progressif de l'OCT, avec l'avènement, en 2008, du *spectral domain*, a permis de disposer d'images précises avec reconstruction dans différents plans qui permettent une analyse volumétrique de la perte tissulaire au cours du processus d'atrophie. L'OCT permet ainsi de détecter des lésions avant qu'elles soient détectables avec les autres moyens de diagnostic. En 2015, Wu *et al.* avaient corrélié l'aspect OCT et en FAF de lésions d'atrophie géographique débutantes [11].

2. Classification de l'atrophie géographique

Sur la base des images OCT, les auteurs du groupe CAM définissent 4 stades d'atrophie géographique en fonction de la présence de lésions de la rétine externe et de l'épithélium pigmentaire : cRORA désigne une atrophie géographique complète intéressant l'EP et la rétine externe. Les autres stades désignent des lésions moins évoluées : iRORA désigne une atrophie incomplète de l'EP comme de la rétine externe ; cORA désigne une atrophie complète de la rétine externe et iORA désigne une atrophie incomplète de la rétine externe. Le **tableau I** et la **figure 4** reprennent les critères définissant la cRORA.

3. Facteurs de progression de l'atrophie

L'article de Monika Fleckenstein récemment publié dans *Ophthalmology* reprend ces notions à partir d'une revue extensive de la littérature [12].

Les lésions de l'atrophie géographique débutent généralement sur le pourtour de la fovéola, épargnant longtemps la zone centrale. Ces lésions grandissent

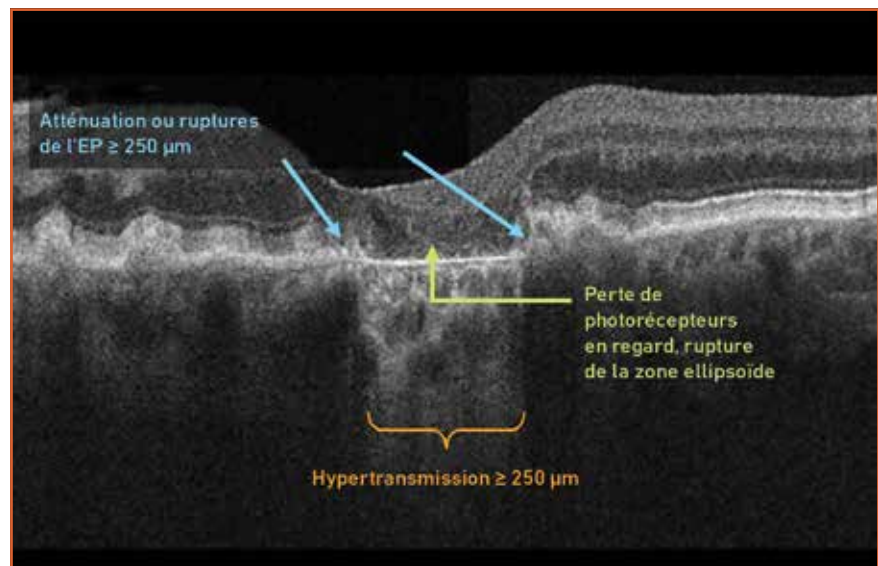


Fig. 4 : Critères OCT définissant une atrophie de l'épithélium pigmentaire (EP) et de la rétine externe complète (cRORA) (cliché T. Desmettre).

L'Année ophtalmologique

OCT	Autofluorescence (FAF)	Réflectance IR (NIR)	Clichés couleurs
Zone d'hypertransmission $\geq 250 \mu\text{m}$	Lésions à bords nets	Lésions à bords nets	Lésions à bords nets
Zone d'atténuation ou d'interruption de la ligne de l'EP $\geq 250 \mu\text{m}$	Hypo-autofluorescence : "noir" similaire à celui de la papille ou des vaisseaux rétinien*	Hyperréfléctive	Hypopigmentation
Signes de dégénérescence des photorécepteurs en regard : amincissement de la couche nucléaire externe, perte de la limitante externe, perte de la zone ellipsoïde	Diamètre $\geq 250 \text{ mm}$ (aire $0,05 \text{ mm}^2$)	Diamètre $\geq 250 \text{ mm}$ (aire $0,05 \text{ mm}^2$)	Meilleure visibilité des vaisseaux choroïdiens
Critère d'exclusion : signes de déchirure de l'EP maculaire	Critère d'exclusion : signes de déchirure de l'EP maculaire ou artéfact	Critère d'exclusion : artéfacts	Diamètre $\geq 250 \text{ mm}$ (aire $0,05 \text{ mm}^2$)
* En cas d'autofluorescence éparse sur le pourtour des plages d'hypofluorescence, de drusen calcifiés ou de matériel résiduel au sein des zones d'atrophie, le signal peut apparaître grisâtre vs noir.			

Tableau 1 : Critères définissant une atrophie de l'épithélium pigmentaire (EP) et de la rétine externe complète (cRORA) en OCT avec observations complémentaires par les autres techniques – autofluorescence, réflectance infrarouge, clichés couleurs (d'après Holtz [15]).

peu à peu, avec une lente coalescence et une extension *in fine* à la partie centrale de la fovéa. Dans l'ensemble, les taux de progression de l'atrophie géographique rapportés dans la littérature se situent entre $0,53$ et $2,6 \text{ mm}^2/\text{an}$ ($1,78 \text{ mm}^2/\text{an}$ en moyenne). Les marqueurs de l'évolution identifiés par les auteurs sont les suivants :

- **La taille de la lésion :** les patients ayant des plages d'atrophie de petite taille ont une évolution plus lente ($0,74 \text{ mm}^2/\text{an}$ chez les patients dont des lésions ont une surface moindre que celle de la papille).

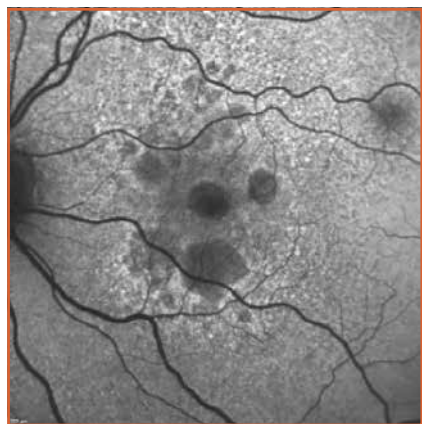


Fig. 5 : L'hyper-autofluorescence éparse (*trickling*) est un marqueur important de l'évolution de l'atrophie géographique (d'après Fleckenstein [12]).

- **Le caractère $\pm$ focal des lésions :** pour une surface d'atrophie égale, les patients ayant une lésion unique ont une évolutivité moindre que les patients avec des lésions multiples ; de même, les patients passant d'une lésion unique à des lésions multiples ont une majoration du potentiel évolutif de leurs lésions.

- **La localisation des lésions :** les lésions extrafovéales progressent moins vite que les lésions fovéales ; pour certains auteurs, l'épargne fovéale reflète la moindre sensibilité des cônes à l'atrophie par rapport aux bâtonnets périphériques [13, 14].

- **La distribution de l'autofluorescence sur le pourtour des zones d'atrophie :** il semble que l'hyper-autofluorescence au bord des plages d'atrophie ne marque pas seulement un excès de lipofuscine, mais surtout une réorientation des cellules de l'épithélium pigmentaire traduisant la désorganisation tissulaire. Selon Holz, les patients qui ont des zones d'autofluorescence éparse (*trickling*) sont ceux dont les lésions progressent le plus rapidement ($3,02 \text{ mm}^2/\text{an}$) [15] (**fig. 5**).

- **L'extension des zones d'hyper-autofluorescence sur le pourtour des plages d'atrophie** est aussi un critère

évolutif. La taille de la zone d'hyper-autofluorescence et une forme en anneau ou en coque témoignent d'un potentiel évolutif plus important.

- En OCT, les **anomalies de structures au bord des plages d'atrophie** regroupent des soulèvements irréguliers de l'EP, une séparation de la ligne EP/membrane de Bruch, un amincissement de la couche nucléaire interne. Elles sont associées à des taux de progression plus rapides de l'atrophie. La séparation de la ligne EP/membrane de Bruch est aussi repérée chez les patients qui ont une distribution éparse de l'hyper-autofluorescence au bord des plages d'atrophie [16].

La présence d'une rupture de la zone ellipsoïde permettrait de prédire la localisation des futures zones d'atrophie, mais probablement pas le taux de progression.

- La présence de **tubulations rétinien** a été associée à des taux de progression de l'atrophie plus importants.

- **L'épaisseur choroïdienne** en regard de la zone fovéale a été inversement corrélée à la rapidité de progression de l'atrophie dans plusieurs études. Mais, dans une étude, cette corrélation inverse était

limitée au groupe des patients ayant en outre des pseudodrusen réticulés.

- La présence de **tractions vitéo-rétiniennes** a été corrélée aux taux de progression de l'atrophie.

- La présence de **pseudodrusen réticulés** est un marqueur important d'évolutivité de l'atrophie. Ces pseudodrusen sont aussi un élément en faveur d'une progression des formes intermédiaires de MLA vers une atrophie géographique. Enfin, ces pseudodrusen réticulés sont plus souvent observés chez les patients ayant des atrophies géographiques multifocales.

- La présence d'une **atrophie sur l'œil adelphe** est un marqueur important d'évolutivité de l'atrophie.

Les marqueurs génétiques, en particulier ceux du polymorphisme du *CFH* ou le gène *ARSM2*, ne sont pas associés à l'évolutivité de l'atrophie dans toutes les études. L'épargne centrale longtemps conservée explique que le chiffre d'acuité visuelle ne soit logiquement pas associé à l'évolutivité de la maladie. D'autres auteurs avaient montré l'intérêt de la mesure de l'acuité en vision scotopique, qui serait inversement corrélée au taux de progression de l'atrophie.

Actuellement, il n'existe pas de système de score avec une pondération de ces facteurs qui permettrait de déterminer un index de progression pour chaque patient. La standardisation récente des critères diagnostiques de l'atrophie géographique et la progression vers l'identification des marqueurs d'évolutivité sont en tous cas des éléments qui permettront probablement de développer ce type d'outils à l'avenir.

Comparaisons ranibizumab versus aflibercept

Le traitement des formes exsudatives de la DMLA repose sur les anti-VEGF

intravitréens. En France, deux molécules sont principalement utilisées, le ranibizumab et l'aflibercept.

Dans la pratique courante, l'efficacité de ces deux molécules est considérée comme assez équivalente. Le choix d'une molécule ou d'une autre est parfois influencé par les antécédents du patient (le moindre passage systémique du ranibizumab peut inciter à l'utiliser plus facilement chez les patients avec un antécédent d'infarctus ou d'AVC, bien que les études *princeps* qui ont validé l'aflibercept n'aient pas montré d'événement cardiovasculaire particulièrement fréquent ou important chez les patients étudiés [17]). Pour mémoire, le ranibizumab bloque le VEGF-A, alors que l'aflibercept bloque à la fois le VEGF-A, le VEGF-B et le PGF (*placenta growth factor*).

Plusieurs auteurs ont évoqué la possibilité que les anti-VEGF puissent majorer le développement de plages d'atrophie chez les patients traités pour des néovaisseaux [18]. Cette possibilité rejoint nos préoccupations quotidiennes quant à l'adaptation du rythme des traitements anti-VEGF. On considère habituellement que la relation entre les traitements anti-VEGF et l'atrophie n'est pas vraiment établie, et que si elle l'était, elle concernerait probablement le moyen ou le long

terme, alors que les anti-VEGF apportent des bénéfices importants à court terme.

L'équipe de Mark Gillies a réalisé un essai randomisé avec tirage au sort visant à comparer l'efficacité du ranibizumab et de l'aflibercept [19]. L'étude comportait un suivi sur 12 mois de patients traités en *Inject and Extend*. 278 participants ont été inclus. Le gain moyen d'acuité visuelle (score ETDRS) à 12 mois était de 7,2 (IC 95 % : 5,5-8,9) pour les patients traités par ranibizumab et de 4,9 (IC 95 % : 3,1-6,6) pour ceux traités par aflibercept (différence des scores : 2,3 (IC 95 % : {-0,1 -4,7}, $p = 0,06$). Le nombre moyen d'injections était de 9,7 dans les deux groupes. Ces auteurs n'ont pas mis en évidence de différences entre les deux molécules concernant le gain d'acuité visuelle à 12 mois ou pour le nombre d'injections.

Certains auteurs ont discuté l'intérêt du choix d'un anti-VEGF ou d'un autre en fonction du type de néovaisseaux. Les néovaisseaux de type III de la DMLA, ou "*retinal angiomatous proliferation*" (RAP) ou encore "anastomoses chorioretiniennes", représentent 5 à 34 % des formes exsudatives de la maladie (**fig. 6**). Ces néovaisseaux se développent principalement dans la rétine neurosensorielle [20]. La pathogénie de

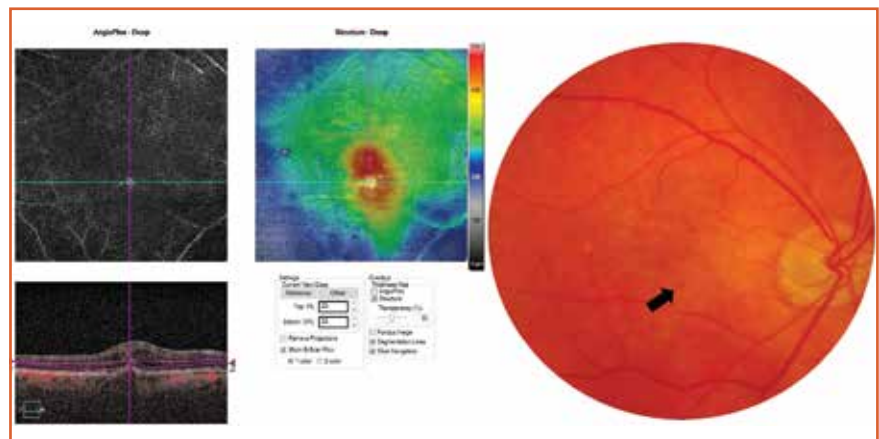


Fig. 6 : Patient développant une anastomose chorioretinienne (néovaisseaux de type III de la DMLA). **À gauche**, l'OCT-angio montre le flux des néovaisseaux intrarétiniens en regard du petit soulèvement de l'épithélium pigmentaire. **À droite**, le cliché couleur montre une micro-hémorragie et un effet de relief focalisé (**flèche**) (clichés T. Desmettre).

I L'Année ophtalmologique

ces néovaisseaux est encore discutée et deux mécanismes principaux pourraient être impliqués :

- une prolifération néovasculaire prenant son origine dans le plexus rétinien profond ;
- l'extension intrarétinienne d'une néovascularisation de type I (initialement sous-épithéliale).

Par ailleurs, ce type de néovaisseaux est régulièrement associé à la présence de pseudodrusen réticulés et au développement d'une atrophie géographique. Plusieurs études ont aussi montré la fréquence des amincissements choroïdiens chez les patients qui ont des néovaisseaux de type III.

Une étude publiée dans le numéro de novembre 2018 de *Retina* a comparé le ranibizumab et l'aflibercept vis-à-vis des néovaisseaux de type III [21]. Bien qu'elle soit rétrospective et monocentrique, elle a l'intérêt d'un effectif relativement important et d'une analyse qui fait intervenir le mode d'action des deux molécules.

63 yeux (chez 58 patients) initialement naïfs de tout traitement présentant des néovaisseaux de type III ont été analysés rétrospectivement. Les yeux ont été traités par injections intravitréennes d'aflibercept ou de ranibizumab. Tous les patients ont été traités en utilisant une série initiale de 3 injections mensuelles, suivies par des injections supplémentaires si elles apparaissaient nécessaires (PRN).

La moyenne des meilleures acuités visuelles corrigées dans le groupe de 21 yeux traités par l'aflibercept (logarithme de l'angle de résolution minimal) s'est améliorée de $0,71 \pm 0,42$ (équivalent de Snellen : 20/102) à $0,54 \pm 0,39$ (20/69) après 12 mois de traitement ($p = 0,022$). De même, dans le groupe traité par ranibizumab (42 yeux), la moyenne des meilleures acuités visuelles corrigées s'est améliorée, passant de $0,68 \pm 0,38$ (20/95) à $0,53 \pm 0,36$ (20/67) à 12 mois. L'épaisseur rétinienne centrale a

diminué dans le groupe traité par l'aflibercept de $356 \pm 139 \mu\text{m}$ à $212 \pm 155 \mu\text{m}$, et dans le groupe traité au ranibizumab de $348 \pm 177 \mu\text{m}$ à $208 \pm 161 \mu\text{m}$ (respectivement, $p = 0,014$ et $p = 0,017$).

Au terme du suivi, le nombre moyen des injections par patient n'était pas significativement différent entre les deux groupes ($4,53 \pm 1,33$ dans le groupe aflibercept, $4,87 \pm 1,55$ dans le groupe ranibizumab). Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les groupes concernant l'amélioration de l'acuité visuelle ou la diminution de l'épaisseur rétinienne centrale. Toutefois, l'atrophie géographique est apparue significativement plus fréquente dans le groupe traité par l'aflibercept (42,9 % des yeux) que dans le groupe traité par le ranibizumab (19 % des yeux), soit $p = 0,045$.

Les auteurs discutent les éléments qui pourraient expliquer la fréquence des atrophies géographiques dans le groupe des patients traités par aflibercept. Les néovaisseaux de type III représentent en eux-mêmes un facteur de risque de développement d'une AG au cours des traitements par anti-VEGF [22, 23]. L'aflibercept pourrait avoir un effet particulier sur la choroïde des patients traités. Une étude récente a montré que l'épaisseur de la choroïde diminuerait davantage après traitement par aflibercept qu'après traitement par ranibizumab [24]. Selon les auteurs, une diminution relative de la perfusion choroïdienne pourrait expliquer ce résultat sur l'atrophie géographique. Comme les patients qui présentent des néovaisseaux de type III ont souvent un relatif amincissement de la choroïde, ils pourraient être plus sensibles à l'effet de l'aflibercept sur la choroïde.

Une remarque des auteurs concerne le rythme des traitements. Une étude a en effet montré l'intérêt des rythmes personnalisés avec l'aflibercept plutôt que des rythmes mensuels pour les néovaisseaux de type III [25], de façon à conserver l'efficacité de l'anti-VEGF en limitant le risque d'effets secondaires.

Les résultats de cette étude peuvent être relativisés. La proportion de 42,9 % d'AG à 12 mois du groupe aflibercept semble importante par rapport à ce qui est habituellement observé en pratique clinique lorsque tous les sous-types de néovaisseaux sont confondus. On peut rappeler les résultats de l'étude anatomopathologique de Green, publiée en 1999, avant l'ère des anti-VEGF : l'auteur montrait que l'incidence de l'AG chez des patients ayant une forme des cicatrices disciformes séquellaires de néovaisseaux choroïdiens de la DMLA était de l'ordre de 37 % [26].

Il s'agit enfin d'une étude rétrospective et le choix de l'anti-VEGF n'était fait par tirage au sort. Néanmoins, les deux groupes de patients, bien que différents par leur effectifs, ne montrent pas de différence initiale évidente sur le type ou le stade de la lésion. L'effectif des deux groupes est relativement restreint, mais il s'agit actuellement de la plus grande série publiée concernant les néovaisseaux de type III avec comparaison des résultats thérapeutiques. Enfin, les auteurs font remarquer qu'ils n'ont mesuré que l'incidence des plages d'atrophie géographique et non leur évolution au cours du suivi.

En pratique, il serait nécessaire de confirmer ces résultats par une étude avec tirage au sort et avec un effectif plus important. Si les résultats de cette étude se confirmaient, on pourrait discuter de l'utilisation du ranibizumab chez les patients avec néovaisseaux de type III relativement jeunes, ayant donc la perspective d'un suivi à long terme. Chez des patients plus âgés, le suivi à court terme peut apparaître plus important et le choix de l'anti-VEGF vise surtout à réduire l'exsudation. L'observation d'une atrophie géographique, même chez 19 % des patients traités par ranibizumab, incite en tous cas à l'adaptation personnalisée du rythme des injections quel que soit l'anti-VEGF utilisé pour les néovaisseaux de type III.

Traitement des formes évoluées de la DMLA

Les traitements chirurgicaux de la DMLA sont le sujet de nombreuses questions de la part de nos patients. Déjà, avec l'avènement de la thérapie photodynamique (PDT) en 2000, mais bien plus depuis l'utilisation répandue des anti-VEGF, les indications éventuelles des translocations ou des greffes d'épithélium pigmentaire sont devenues exceptionnelles. Les perspectives chirurgicales d'avenir sont actuellement plus orientées vers les rétines artificielles.

1. Greffe d'épithélium pigmentaire-choroïde

Des auteurs ont développé une technique de greffe d'épithélium pigmentaire et choroïde (EP-choroïde) qu'ils peuvent proposer dans les cas de DMLA exsudative lorsque la réponse aux anti-VEGF est jugée improbable compte tenu du caractère évolué de la lésion. Cette technique pourrait aussi être proposée pour des patients dont l'acuité visuelle continue à diminuer malgré le traitement anti-VEGF ou pour des patients présentant des complications telles qu'une déchirure de l'épithélium pigmentaire, une hémorragie sous-rétinienne ou une fibrose sous-rétinienne [27].

Les auteurs proposent une autogreffe d'EP-choroïde avec un prélèvement réalisé en moyenne périphérie et inséré en rétrofovéal par une rétinotomie parafovéale [28]. Les résultats à long terme sont généralement modestes, mais dans des cas sélectionnés, une acuité visuelle a pu être restaurée et maintenue jusqu'à 7 ans après le geste chirurgical [29].

Les complications de ce type de geste sont celles de toute chirurgie vitréo-rétinienne (trou maculaire, décollement de rétine, hémorragie), mais la rétinotomie périphérique peut aussi générer une prolifération vitréo-rétinienne (PVR). La technique des auteurs comporte une rétinotomie périphérique

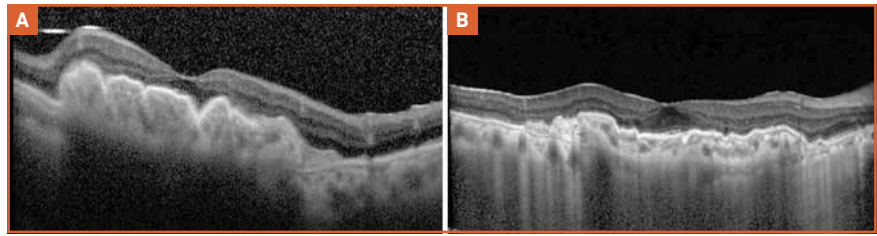


Fig. 7A : Patient ayant bénéficié d'une greffe d'EP-choroïde un mois après l'intervention. La membrane limitante externe est à peine visible et l'on ne parvient pas à identifier la zone ellipsoïde. L'acuité est mesurée à 20/125. **B :** Trois ans après l'intervention : la limitante externe et la zone ellipsoïde sont identifiables, la couche nucléaire externe semble plus épaisse, l'acuité est mesurée à 20/25 (d'après van Romune [27]).

semi-circulaire à l'*ora serrata* qui vise à diminuer le risque de PVR.

Les auteurs décrivent les résultats à long terme de leur série dans cette étude rétrospective qui reprend les dossiers de patients ayant eu une greffe d'épithélium pigmentaire-choroïde entre 2007 et 2013 pour une DMLA exsudative (fig. 7). Pour les 81 patients qui ont été inclus, le suivi moyen était de 38 mois.

La meilleure acuité visuelle corrigée moyenne s'est améliorée, passant de 1,30 LogMAR (20/400 Snellen) à 0,90 LogMAR (20/160 Snellen) un an après la chirurgie ($p < 0,001$). Un gain de 3 lignes a été réalisé chez 43 patients (53 %) un an après l'opération, et 37 patients (46 %) ont conservé leur gain visuel jusqu'au terme du suivi. Sur 4 patients pour lesquels le suivi était de 8 ans, 3 ont eu un gain de 6 lignes au terme du suivi. Les complications graves qui ont été observées étaient une hémorragie sous-maculaire ($n = 8$, 10 %), un trou maculaire ($n = 6$, 7 %), et une prolifération vitréo-rétinienne ($n = 3$, 4 %).

Cette étude montre tout au moins qu'un groupe de patients pour lesquels les anti-VEGF n'étaient pas susceptibles d'apporter une amélioration ont pu bénéficier d'un geste apportant une amélioration fonctionnelle modeste. La plupart des patients ont gagné au moins 3 lignes ETDRS à un an, et 43 % des patients ont conservé ce gain jusqu'à la fin du suivi.

Il aurait été utile de mesurer la qualité de vie des patients. Il est en effet toujours

difficile d'évaluer si un gain modeste d'acuité représente une réelle modification du quotidien des patients en situation de basse vision. Les auteurs rapportent une amélioration "*cliniquement pertinente*" de l'acuité chez 46 à 89 % des patients.

Comme souvent il est difficile de se faire une idée de l'intérêt d'une technique chirurgicale utilisée par un faible nombre d'opérateurs. Le choix des indications est certainement un élément clef. On pense en particulier aux patients de l'étude qui avaient initialement une déchirure de l'épithélium pigmentaire maculaire et qui semblent avoir bien bénéficié de la greffe d'EP-choroïde. L'avenir montrera si cette technique trouvera suffisamment sa place pour se répandre à plusieurs équipes.

2. Rétines artificielles

Actuellement, les patients qui bénéficient de l'implantation d'une rétine artificielle sont ceux qui sont atteints de rétinopathie pigmentaire ou de dystrophie de la rétine externe évoluées avec une vision réduite à une perception lumineuse ou inférieure.

Les rétines artificielles comportent des implants sous-rétiniens et des implants épirétiniens. L'installation de ces derniers, tels que l'Argus II, relève d'une procédure chirurgicale moins lourde. Les implants sous-rétiniens, tel le Retina Implant, relèvent d'une chirurgie plus difficile, comportant par exemple une huile de silicone laissée définitivement dans la cavité vitréenne.

L'Année ophtalmologique

Le gain d'acuité apporté par ces rétines artificielles apparaît limité, mais cette vision, si rudimentaire soit-elle, semble en revanche inestimable pour ceux qui en bénéficient. Depuis 2013, l'implantation des Argus II a pris peu à peu de l'ampleur en Amérique du Nord et en Europe. Un peu moins d'une quarantaine d'Argus II ont été implantés en France.

Plusieurs auteurs ont analysé le suivi postopératoire des patients. Certains ont montré quelques mobilisations de l'implant par rapport aux plans rétinien et sous-rétinien [30, 31]. Une revue récente comportant l'analyse de 33 yeux sur 33 patients ayant bénéficié de l'implantation d'une prothèse rétinienne Argus II, en Italie, entre octobre 2011 et juin 2017, montrait les images OCT illustrant les modifications rétinien postopératoires au niveau de l'interface entre la rétine et la prothèse rétinienne Argus II avec son réseau d'électrodes pour tenter de les corrélérer avec l'évolution fonctionnelle [32].

Sur les 20 patients inclus dans l'analyse, les OCT postopératoires ont montré le développement d'un tissu hyperrélectif évoquant une fibrose limitée à l'interface entre l'implant et la rétine dans 10 yeux (50 %). Chez 9 patients sur 10 (90 %), la fibrose s'est majorée et l'aspect a évolué vers la formation d'un schisis rétinien (**fig. 8**). Malgré le développement de la fibrose et du schisis, les auteurs n'ont pas observé de détérioration des performances visuelles des patients.

On notera que 9 des 33 patients de cette série ont été perdus de vue. 3 en raison d'un arrêt des examens et des séances de rééducation programmées au cours du suivi, 4 en raison d'événements indésirables graves nécessitant une reprise chirurgicale. Ces 9 perdus de vue illustrent les difficultés du suivi et de la réadaptation basse vision associée à une technologie qui, bien qu'innovante, n'apporte encore qu'un niveau de vision trop faible pour rompre avec le handicap visuel et la dépendance.

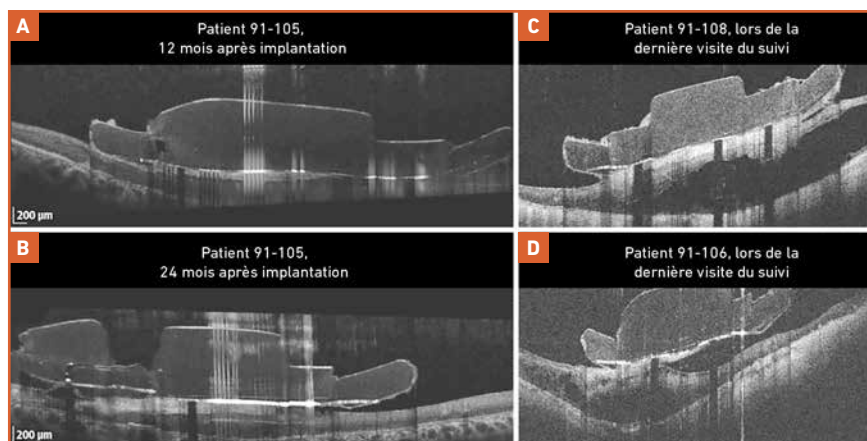


Fig. 8 : Fibrose et schisis observés au cours du suivi après implantation d'un Argus II. Pour le patient 91-105, une zone de fibrose apparaît initialement sous la forme d'une fine ligne hyperrélective. Cette ligne s'épaissit au fil du temps, avec un aspect de plaque hyperrélective 12 mois (A) et 24 mois après implantation (B). Pour les patients 91-108 (C) et 91-106 (D), les coupes OCT montrent une plaque de fibrose sous l'implant associée à un aspect de rétinischisis (d'après Rizzo [32]).

Pour toutes les séries publiées à ce jour, l'élément important est que la formation d'une fibrose et d'un schisis n'ont pas semblé altérer le fonctionnement de l'implant, même si la distance entre l'implant et le plan sous-rétinien pouvait être majorée.

3. Prima : une nouvelle génération d'implants

Une nouvelle génération d'implant sous-rétinien a été lancée par la société Pixium Vision au début de l'année 2018. En janvier 2018, cette société annonçait avoir reçu un agrément de la FDA pour lancer une étude de faisabilité dans la DMLA atrophique avec le système de rétine artificielle sous-rétinien Prima. Il s'agit d'un implant photovoltaïque sans fil miniaturisé. Une étude de faisabilité est en cours à Pittsburgh, dans le service du Pr Sahel. Les premiers résultats de cette étude ont été présentés en octobre 2018 à l'*American Academy of Ophthalmology*.

En septembre 2018, au congrès Euretina, le Dr Yannick Le Mer avait déjà présenté les résultats à 6 mois d'une étude réalisée en France avec cet implant chez 5 patients ayant une DMLA atrophique [33]. L'idée est de préserver la vision périphérique

chez ces patients et d'améliorer l'acuité visuelle. L'implantation est bien sûr suivie d'un programme de réadaptation basse vision visant à améliorer la qualité de la perception visuelle. Les premiers résultats de cette étude étaient très encourageants.

Perspective d'avenir

De nombreuses molécules sont à l'étude et font l'objet de communications répétées dans les congrès d'ophtalmologie. Parmi ces molécules, le brolucizumab n'a pas encore fait l'objet d'une publication dans la littérature ophtalmologique, hormis dans des revues qui reprennent les perspectives d'avenir.

Au dernier congrès de la SFO, le Dr Razavi rapportait les résultats à 48 semaines des études de phase III HAWK et HARRIER, qui comparaient l'efficacité du brolucizumab et de l'affibercept chez des patients atteints de DMLA néovasculaire [34].

Le brolucizumab (RTH258) est un fragment d'anticorps humanisé à simple chaîne (**fig. 9**). Sa petite taille (25 kDa) permet une pénétration tissulaire importante. Le brolucizumab a une haute

POINTS FORTS

- Le volume des drusen, des données démographiques et des données génétiques permet d'établir un modèle individualisé d'intelligence artificielle pour préciser le risque d'évolution d'une MLA vers une forme avancée de la DMLA.
- L'atrophie géographique a été récemment mieux définie par les auteurs du groupe CAM (*Classification of Atrophy Meeting-Group*). "cRORA" désigne une atrophie géographique complète intéressant l'EP et la rétine externe.
- Des facteurs prédictifs de l'évolution de l'atrophie géographique ont été identifiés dans plusieurs cohortes : la taille des lésions, la localisation des lésions, le caractère multifocal de l'atrophie, la distribution de l'hyper-autofluorescence autour des lésions et l'atteinte de l'œil adelphe.
- Une nouvelle génération d'implants sous-rétiniens a été lancée au début de l'année 2018. Il s'agit d'implants sous-rétiniens photovoltaïques sans fil miniaturisé.
- Le brolucizumab (RTH258) est un fragment d'anticorps humanisé à simple chaîne qui devrait permettre d'espacer de 3 mois les injections intravitréennes chez la plupart des patients.

brolucizumab comparées à celles de l'aflibercept. Le premier objectif était d'évaluer la non-infériorité du brolucizumab par rapport à l'aflibercept sur l'évolution de la meilleure acuité visuelle corrigée entre l'inclusion et la 48^e semaine. Le second objectif était de comparer l'évolution de l'acuité visuelle, les paramètres anatomiques des patients entre la 36^e et la 48^e semaine ainsi que la proportion de patients chez qui les injections de brolucizumab pouvaient être espacées de 12 semaines (régime q12).

À 48 semaines, le brolucizumab s'est avéré non inférieur à l'aflibercept dans les deux études. Le brolucizumab a également démontré sa non-infériorité sur l'aflibercept pour l'aire sous la courbe de la meilleure acuité visuelle corrigée, pour la période allant de la semaine 36 à la semaine 48 pour HAWK et pour HARRIER.

Les auteurs montraient un autre élément intéressant des résultats : parmi les patients sous brolucizumab 6 mg en régime q12 à la 20^e semaine (fin du premier cycle), 82,5 à 87,1 % maintiennent ce schéma jusqu'à la 48^e semaine sans besoin de diminuer l'intervalle des traitements.

Plus récemment, ces résultats ont été confirmés avec la présentation de Pravin Dugel au congrès de l'*American Academy of Ophthalmology* [35]. On retiendra l'efficacité prolongée du brolucizumab dans un schéma de traitement tous les 3 mois pour une majorité de patients, après la phase d'induction et la résolution des phénomènes exsudatifs qui semble meilleure qu'avec les traitements actuels de référence.

BIBLIOGRAPHIE

1. DE FAUW J, LEDSAM JR, ROMERA-PAREDES B *et al*. Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nat Med*, 2018;24:1342-1350.
2. SCHMIDT-ERFURTH U, WALDSTEIN SM, KLIMSCHA S *et al*. Prediction of Individual Disease Conversion in Early AMD

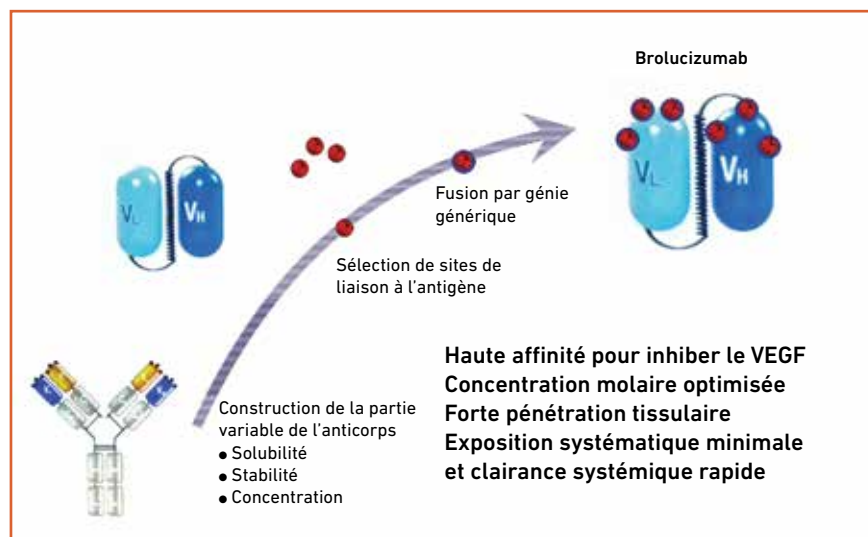


Fig. 9 : Une technologie innovante a permis d'élaborer une molécule pouvant être hautement concentrée avec une grande pénétration tissulaire.

affinité et un pouvoir inhibiteur important pour toutes les isoformes du VEGF-A. Sa commercialisation est prévue en seringue à usage unique.

L'étude HAWK était réalisée aux États-Unis et l'étude HARRIER en Europe et en Asie. Ces deux études visaient à comparer l'efficacité et l'innocuité du

L'Année ophtalmologique

- Using Artificial Intelligence. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018;59:3199-3208.
3. FERRIS FL, DAVIS MD, CLEMONS TE *et al.* A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*, 2005;123:1570-1574.
4. SCHLANITZ FG, BAUMANN B, KUNDI M *et al.* Drusen volume development over time and its relevance to the course of age-related macular degeneration. *Nat Med*, 2017;101:198-203.
5. BRESSLER NM, MUNOZ B, MAGUIRE MG *et al.* Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. Waterman study. *Arch Ophthalmol*, 1995;113:301-308.
6. WU Z, LUU CD, AYTON LN *et al.* Optical coherence tomography-defined changes preceding the development of drusen-associated atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2014;121:2415-2422.
7. NATHOO NA, OR C, YOUNG M *et al.* Optical coherence tomography-based measurement of drusen load predicts development of advanced age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2014;158:757-761.e1.
8. BLAIR CJ. Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. A manifestation of senile macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1975;93:19-25.
9. SARCS SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *Br J Ophthalmol*, 1976;60:324-341.
10. SADDI SR, GUYMER R, HOLZ FG *et al.* Consensus definition for atrophy associated with age-related macular degeneration on OCT: classification of atrophy report 3. *Ophthalmology*, 2018;125:537-548.
11. WU Z, LUU CD, AYTON LN *et al.* Fundus autofluorescence characteristics of nascent geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56:1546-1552.
12. FLECKENSTEIN M, MITCHELL P, FREUND KB *et al.* The Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2018;125:369-390.
13. CURCIO CA, MEDEIROS NE, MILLICAN CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996;37:1236-1249.
14. OWSLEY C, MCGWIN G JR, JACKSON GR *et al.* Cone- and rod-mediated dark adaptation impairment in age-related maculopathy. *Ophthalmology*, 2007;114:1728-1735.
15. HOLZ FG, BINDEWALD-WITTICH A, FLECKENSTEIN M *et al.* Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007;143:463-472.
16. FLECKENSTEIN M, SCHMITZ-VALCKENBERG S, MARTENS C *et al.* Fundus autofluorescence and spectral-domain optical coherence tomography characteristics in a rapidly progressing form of geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:3761-3766.
17. SCHMIDT-ERFURTH U, KAISER PK, KOROBELNIK JF *et al.* Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: 96-week results of the View studies. *Ophthalmology*, 2014;121:193-201.
18. GEMENETZI M, LOTERY AJ, PATEL PJ. Risk of geographic atrophy in age-related macular degeneration patients treated with intravitreal anti-VEGF agents. *Eye (Lond)*, 2017;31:1-9.
19. GILLIES MC, HUNYOR AP, ARNOLD JJ *et al.* Effect of ranibizumab and aflibercept on best-corrected visual acuity in treat-and-extend for neovascular age-related macular degeneration: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2019.
20. FREUND KB, HO IV, BARBAZETTO IA *et al.* Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina*, 2008;28:201-211.
21. CHO HJ, HWANG HJ, KIM HS *et al.* Intravitreal aflibercept and ranibizumab injections for type 3 neovascularization. *Retina*, 2018;38:2150-2158.
22. 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.
23. XU L, MREJEN S, JUNG JJ *et al.* Geographic atrophy in patients receiving anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2015;35:176-186.
24. KIM JH, LEE TG, CHANG YS *et al.* Short-term choroidal thickness changes in patients treated with either ranibizumab or aflibercept: a comparative study. *Br J Ophthalmol*, 2016;100:1634-1639.
25. CHEN X, AL-SHEIKH M, CHAN CK *et al.* Type 1 versus type 3 neovascularization in pigment epithelial detachments associated with age-related macular degeneration after anti-vascular endothelial growth factor therapy: a prospective study. *Retina*, 2016;36:50-64.
26. GREEN WR. Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis*, 1999;5:27.
27. VAN ROMUNDE SHM, POLITO A, PEROGGIO DEIRO A *et al.* Retinal pigment epithelium-choroid graft with a peripheral retinotomy for exudative age-related macular degeneration: long-term outcome. *Retina*, 2019;39:288-295.
28. VAN MEURS JC, VAN DEN BIESEN PR. Autologous retinal pigment epithelium and choroid translocation in patients with exudative age-related macular degeneration: short-term follow-up. *Am J Ophthalmol*, 2003;136:688-695.
29. VAN ZEEBURG EJ, MAAIJWEE KJ, MISSOTTEN TO *et al.* A free retinal pigment epithelium-choroid graft in patients with exudative age-related macular degeneration: results up to 7 years. *Am J Ophthalmol*, 2012;153:120-127.e2.
30. DELYFER MN, GAUCHER D, GOVARE MC *et al.* Adapted surgical procedure for Argus II retinal implantation: feasibility, safety, efficiency, and postoperative anatomic findings. *Ophthalmology Retina*, 2018;2:276-287.
31. PARMEGGIANI F, DE NADAI K, PIOVAN A *et al.* Optical coherence tomography imaging in the management of the Argus II retinal prosthesis system. *Eur J Ophthalmol*, 2017;27:16-21.
32. RIZZO S, CINELLI L, FINOCCHIO L *et al.* Assessment of postoperative morphologic retinal changes by optical coherence tomography in recipients of an electronic retinal prosthesis implant. *JAMA Ophthalmol*, 2019 [Epub ahead of print].
33. LE MER Y *et al.* Subretinal implantations of PRIMA wireless photovoltaic chip, a new surgical technique for atrophic dry age-related macular degeneration: Technical feasibility and early results. In: *Euretina Vienna*; 2018.
34. RAZAVI SSE, DUGEL P, OGURA Y *et al.* HAWK & HARRIER: résultats de deux études multicentriques, randomisées, en double insu, sur deux ans, comparant brolucizumab versus aflibercept chez des sujets atteints de DMLA néovasculaire. In: *Société Française d'Ophtalmologie (SFO)*. Paris; 2018.
35. DUGEL P *et al.* Phase 3, randomized, double-masked, multi-center trials of brolucizumab versus aflibercept for neovascular AMD: 96-week results from the HAWK and HARRIER studies. In: *American Academy of Ophthalmology*. Chicago, IL; 2018.

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