

I Revues générales

Nouveau lexique des vasculopathies polypoïdales choroïdiennes

RÉSUMÉ: La vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC) est une entité néovasculaire souvent confondue avec la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ou pouvant la compliquer. Qu'elle soit idiopathique ou secondaire, la prise en charge des VPC est parfois différente. Pour y voir plus clair, nous vous proposons une synthèse de cette pathologie en un lexique original de 10 points.



D. SAYAG
Retina Vision, PARIS.



M. MÉNARD
Retina Vision, PARIS.

■ D comme définition

La vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC) est une entité néovasculaire particulière liée à un *primum novens* choroïdien. Elle se distingue par une dilatation fréquente des couches choroïdiennes (la couche de Sattler et celle de Haller) appelée *pachyvessels*, associée à des ectasies ou dilatations anévrysmales terminales appelées polypes. Des ruptures de la membrane de Bruch sont parfois retrouvées ainsi qu'un réseau néovasculaire de type 1 appelé *branching vascular network* (BVN). Ce dernier se développe entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire (EP).

Cette entité polypoïdale est responsable d'un triptyque clinique associant décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP), hémorragie ou hématome intrarétinien et nombreux exsudats [1]. La VPC peut se manifester sur l'ensemble du pôle postérieur avec des localisations variées: en rétrofovéolaire, juxtafovéolaire, péripapillaire et également en périphérie.

■ E comme épidémiologie

L'âge d'incidence varie entre 20 et 80 ans, avec une moyenne à 68 ans. La VPC est plus présente chez les populations asiatiques mais se bilatéralise plus souvent

chez les caucasiens. La prévalence est masculine en Asie et plutôt féminine chez les caucasiens [2].

■ G comme ICG gold standard

L'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) est l'examen de référence pour le diagnostic des polypes. Dès les temps précoces, les polypes apparaissent hypercyanescents et forment des lésions arrondies de taille variable, souvent dites en grappe de raisin. La majorité des polypes se traduisent par un *wash out* aux temps tardifs en devenant hypocyanescents. L'ICG permet de confirmer leur localisation monofocale ou multifocale et permettra dans certains cas une photocoagulation laser guidée.

Le BVN est bien individualisable dès les temps précoces par un lacis vasculaire connecté aux dilatations polypoïdales, formant une plaque hypercyanescence aux temps tardifs.

■ I comme imagerie multimodale

Si l'ICG est l'examen de référence, l'association de plusieurs examens d'imagerie est indispensable pour poser le diagnostic de la VPC. Devant une lésion arrondie rouge-orangée avec suspicion de DEP,

la présence d'hémorragies ou d'hématome et d'exsudats au fond d'œil, il faut suspecter une VPC.

Cette entité doit être recherchée par un bilan comprenant : rétino-graphie, angiographie à la fluorescéine (AF) et au vert d'indocyanine, OCT *spectral domain* en mode B et C-scan (**fig. 1**).

■ O comme OCT et OCT-A

L'OCT rétinien B-scan est incontournable pour le diagnostic et le suivi des VPC. En coupe transverse, on retrouve un DEP marqué en forme de dôme avec un contenu modérément réflectif. Ses bords sont très souvent abrupts et les polypes situés sur sa face externe.

Le BVN se caractérise par un soulèvement irrégulier mais plan de l'EP appelé *double layer sign*. On retrouve également une pachychoroïde avec des remaniements pouvant être masqués selon

l'importance du DEP et/ou des hémorragies intrarétiniennes et hématomate intrarétinien. La présence d'exsudats est fréquente et témoigne de l'activité de la VPC.

Actuellement, l'OCT-A sans colorant est le nouvel examen complémentaire à ne pas oublier. Il permet de détecter la présence du réseau néovasculaire avec une importante sensibilité. Néanmoins, les polypes sont rarement visibles en raison de l'irrégularité de leur flux sanguin. L'OCT-A ne remplace en aucun cas l'ICG et s'incorpore au bilan multimodal.

■ P comme pachychoroïdopathie

Située entre la membrane de Bruch et la sclère, la choroïde est formée de plusieurs couches vascularisées : la choriocapillaire (fine monocouche d'artérioles centrales et de veinules périphériques), la couche de Sattler (moyens vaisseaux) et la couche de Haller (gros vaisseaux).

Les pachychoroïdopathies se définissent par une dilatation des vaisseaux choroïdiens appelée *pachyvessels*, un remaniement de leur structure (perte de l'aspect en "mosaïque"), ainsi qu'une augmentation pathologique de l'épaisseur choroïdienne comprimant la choriocapillaire. Ces entités sont bien visibles sur les OCT *spectral domain* en mode EDI (*enhanced depth imaging*) ou *swept source* ainsi qu'en ICG. La VPC est une pachychoroïdopathie au même titre que la choriorétinite séreuse centrale (CRSC), l'épithéliopathie rétinienne diffuse (ERD), la néovascularisation pachychoroïdienne et les excavations choroïdiennes.

■ M comme monothérapie

Trois monothérapies peuvent être utilisées pour les polypes :

- la photocoagulation thermique (laser argon) ;
- la photothérapie dynamique (PDT) à la vertéporfine ;

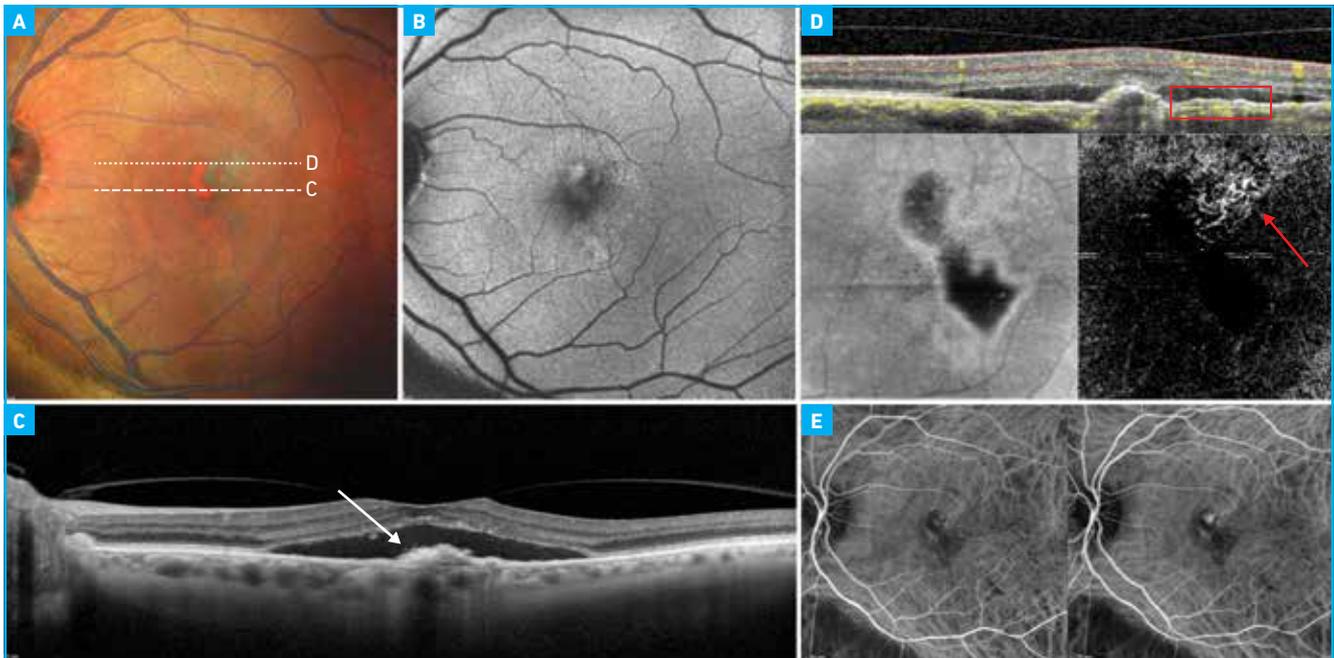


Fig. 1 : Cas clinique de VPC maculaire. **A** : rétino-photo Multicolor 30° : lésion maculaire arrondie orangée avec hyperautofluorescence supéro-maculaire (**B**). **C** : coupe maculaire en OCT B-scan : DSR hyporéfléctif, DEP en forme de dôme (**flèche blanche**) au contenu hyperréfléctif (polypes). Les dilatations choroïdiennes sont visibles en regard du soulèvement (perte de l'aspect "mosaïque"). **D** : OCT-angiographie, coupe en OCT C-scan : *double layer sign* avec la présence de flux entre la membrane de Bruch et l'EP (**encadré en rouge**). En face : flux du BVN visible (**flèche rouge**). **E** : ICG. Temps précoce : visualisation du BVN supéro-maculaire ; temps tardif : plaque de diffusion.

I Revues générales

– les injections intravitréennes (IVT) d’anti-VEGF.

>>> Le **laser focal argon** consiste en une photocoagulation directe du ou des polypes. Il ne s’agit pas d’un traitement de première intention sauf dans les formes parapapillaires ou périphériques.

>>> La **PDT à la vertéporfine** peut être indiquée dans les cas de polypes de localisation rétro, juxta ou interpapillomaculaire. Utilisée en monothérapie, seule la forme interpapillomaculaire garde quelques indications. Elle provoque une occlusion vasculaire des polypes par pleine (50 J/cm²) ou demi-fluence (25 J/cm²) d’un spot recouvrant le polype et également le BVN asso-

cié, bien qu’elle n’ait pas d’efficacité démontrée sur le BVN en lui-même. Rappelons que des complications post-PDT peuvent survenir : ischémie choroïdienne, atrophie du complexe choriocapillaire-EP, hémorragie sous-rétienne ou intravitréenne.

Ces deux techniques présentent des résultats favorables la première année. Toutefois, on constate de nombreuses récurrences dans le temps [3] (50 % après 1 an de traitement par laser et 64 % à 2 ans pour la PDT), avec souvent des lésions cicatricielles irréversibles.

>>> Depuis l’arrivée des **IVT d’anti-VEGF** et leur efficacité prouvée dans la DMLA exsudative, les indications

de traitement par laser ont nettement diminué. Leur action permet de réduire l’exsudation mais pas forcément d’occlure les polypes. À ce jour, il n’existe pas d’études cliniques prospectives comparant ranibizumab *versus* aflibercept pour les cas de VPC. Toutefois, des études existent sur chacune des molécules : EVEREST II sur le ranibizumab et PLANET sur l’aflibercept.

En comparant leur résultat obtenu en monothérapie (**tableau I**), on retrouve un gain d’acuité visuelle significatif à un an [4, 5], qui se maintient la deuxième année (+5,1 lettres avec ranibizumab et 10,7 lettres avec aflibercept). À 2 ans, le taux de régression des polypes était de 26,7 % chez les patients traités par

| | | Nombre yeux naïfs inclus | Anti-VEGF et régime utilisé | Durée (année) | Gain moyen d’AV (lettres ETDRS)/an | Nombre moyen IVT/an | Taux de régression complète des polypes/an |
|---|---|--------------------------------|---|---------------|------------------------------------|---------------------|--|
| RANIBIZUMAB | LAPTOP (2009-2011 inclusion) Étude prospective randomisée | 93 | Ranibizumab 3 IVT + PRN | 2 | ≈ +5/≈ +5 | 4,5/? | NA |
| | EVEREST II (2013-2017 inclusion) Étude prospective randomisée | 136 | Ranibizumab 3 IVT + PRN | 2 | +5,1/+5,5 | 7,3/? | 34,7 %/26,7 % |
| | DRAGON (2016 résultats) Étude prospective randomisée | 139 (sous-groupe patients VPC) | Ranibizumab mensuel année 1 et PRN année 2 | 2 | +12,7/+12,3 | 11,2/4,9 | NA |
| Ranibizumab 3 IVT + PRN | | | 2 | +9,4/+9,7 | 8,4/6 | NA | |
| AFLIBERCEPT | VAULT (2013-2014 inclusion) Étude prospective | 40 | Aflibercept 3 IVT + Q8 | 1 | +9 | 7 | 66,7 % |
| | PLANET (2017 résultats) Étude prospective randomisée | 157 | Aflibercept 3 IVT + Q8 année 1 et T&E optionnel année 2 | 2 | +10,7/+10,7 | 8,1/4,6 | 38,9 %/33,1 % |
| | INOUE (2013 inclusion) Étude rétrospective | 25 | Aflibercept 3 IVT + Q8 | 1 | ≈ +7 | 7 | 48 % |
| | | 17 | Aflibercept 3 IVT + PRN | 1 | ≈ +7 | 5 | 52,9 % |
| CHO (2013-2014 inclusion) Étude rétrospective | 38 | Aflibercept 3 IVT + PRN | 1 | ≈ +9,5 | 4,94 | 39,5 % | |
| | 60 | Ranibizumab 3 IVT + PRN | 1 | ≈ +8,5 | 5,52 | 21,6 % | |

Tableau I : Les études principales ayant étudié les anti-VEGF en monothérapie dans les VPC : ranibizumab et aflibercept.

POINTS FORTS

- Les DMLA réfractaires aux IVT d'anti-VEGF ou lésions exsudatives et hémorragiques du pôle postérieur doivent faire rechercher une vasculopathie polypoïdale choroïdienne à l'aide d'un bilan d'imagerie multimodale, dont l'ICG et l'OCT restent les incontournables pour le diagnostic et le suivi.
- L'OCT-A ne peut remplacer l'angiographie ICG à l'heure actuelle (résolution insuffisante pour détecter le flux au sein du polype), mais restera utile pour la détection du *branching vascular network*.
- Traitement de première intention : anti-VEGF (sauf quelques cas de laser pour des polypes situés en péripapillaire ou périphérie).
- Traitement de deuxième intention : bithérapie (anti-VEGF + PDT semfluence) en cas de formes réfractaires.

monothérapie ranibizumab et 33,1 % chez les patients traités par monothérapie aflibercept. À cela s'ajoute que dans 82,1 % des cas, il n'y n'avait pas de lésion polypoïdale active en OCT et/ou ICG à 2 ans de traitement par monothérapie aflibercept.

Dans une étude rétrospective comparant directement ranibizumab *versus* aflibercept en monothérapie, la différence sur le taux de régression des polypes était statistiquement significative en faveur de l'aflibercept [6]. Ainsi, cette molécule semblerait plus indiquée dans le traitement des VPC du pôle postérieur avec une phase d'induction (IVT mensuelle x 3) et un retraitement toutes les 8 semaines la première année, avec possibilité de passer en régime *treat & extend* tout en maintenant l'efficacité fonctionnelle et anatomique.

■ B comme bithérapie

Avec des actions complémentaires et synergiques, à savoir angio-occlusive pour la PDT et antiangiogénique, antiperméabilité, angio-occlusion pour les anti-VEGF, le traitement combiné semblerait le plus indiqué pour les VPC juxta ou rétrofovéolaires. C'est ce que rapporte l'étude

EVEREST II qui a comparé monothérapie (3 IVT mensuelles puis PRN) *versus* bithérapie (traitement IVT combiné à la PDT). Après un an, les résultats sont meilleurs chez les patients traités en bithérapie (gain d'acuité visuelle et taux de régression des polypes supérieurs, avec une diminution du nombre d'IVT) [7, 8].

En revanche, l'étude PLANET ne permettait pas de comparer l'aflibercept seul à la bithérapie avec PDT car celle-ci n'était administrée qu'en cas d'atteinte de critères prédéfinis permettant un traitement de secours par PDT. Néanmoins, on note que, dans cette étude, 83 % des patients n'ont pas eu besoin de traitement de secours par PDT, soulignant ainsi l'efficacité de l'aflibercept en monothérapie dans les VPC [9].

Ainsi, on retiendra que la combinaison PDT + IVT d'anti-VEGF est préconisée pour les polypes extrafovéolaires (4 000-6 000 µm de la macula) faciles d'accès (bonne visibilité du FO et localisés loin du nerf optique) ayant un retentissement sur la fovéa. Elle n'est pas envisageable pour les lésions multiples, de grandes tailles, proches du nerf optique ou présentant d'importantes hémorragies rétinienne. La PDT sera préférée au laser focal argon s'il existe un BVN (effet occlusif sur le

BVN non prouvé mais les études donnent de meilleurs résultats en PDT qu'en laser focal argon, avec moins de risque de récurrence par un nouveau polype issu du BVN).

En pratique, la PDT doit être réalisée en premier, suivie d'une IVT d'anti-VEGF le jour même ou dans les 24-48 h après le laser. Ce schéma garantit une meilleure efficacité sur la régression des polypes. À 6 mois, le gain d'acuité visuelle sera le même qu'en monothérapie, c'est sur le long cours que l'on observe de meilleur résultat. Après la 1^{re} année et au cours de la 2^e, l'acuité est significativement meilleure avec une diminution du risque d'hémorragie.

■ A comme arbre décisionnel

La décision de thérapeutique se fera selon le bilan d'imagerie (**fig. 2**) et en fonction de la localisation des VPC (**fig. 3**).

■ S comme synthèse

La vasculopathie polypoïdale, entité frontière de la DMLA, est de plus en plus fréquemment diagnostiquée et documentée grâce aux progrès des technologies de l'imagerie, en particulier multimodale, intégrant désormais l'OCT-angio. L'étendue de la pharmacopée, associant plusieurs anti-VEGF disponibles, la photothérapie dynamique à la vertéporfine et la photo-coagulation thermique classique, permet une prise en charge qui s'est mieux architecturée depuis quelques temps.

Des recommandations sont en cours de publication. Cet article permet d'en faire une synthèse et d'insister sur le nouvel arbre décisionnel thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. YANNUZZI LA, SORENSON J, SPAIDE RF *et al.* Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*, 1990;10:1-8.

Revue générale

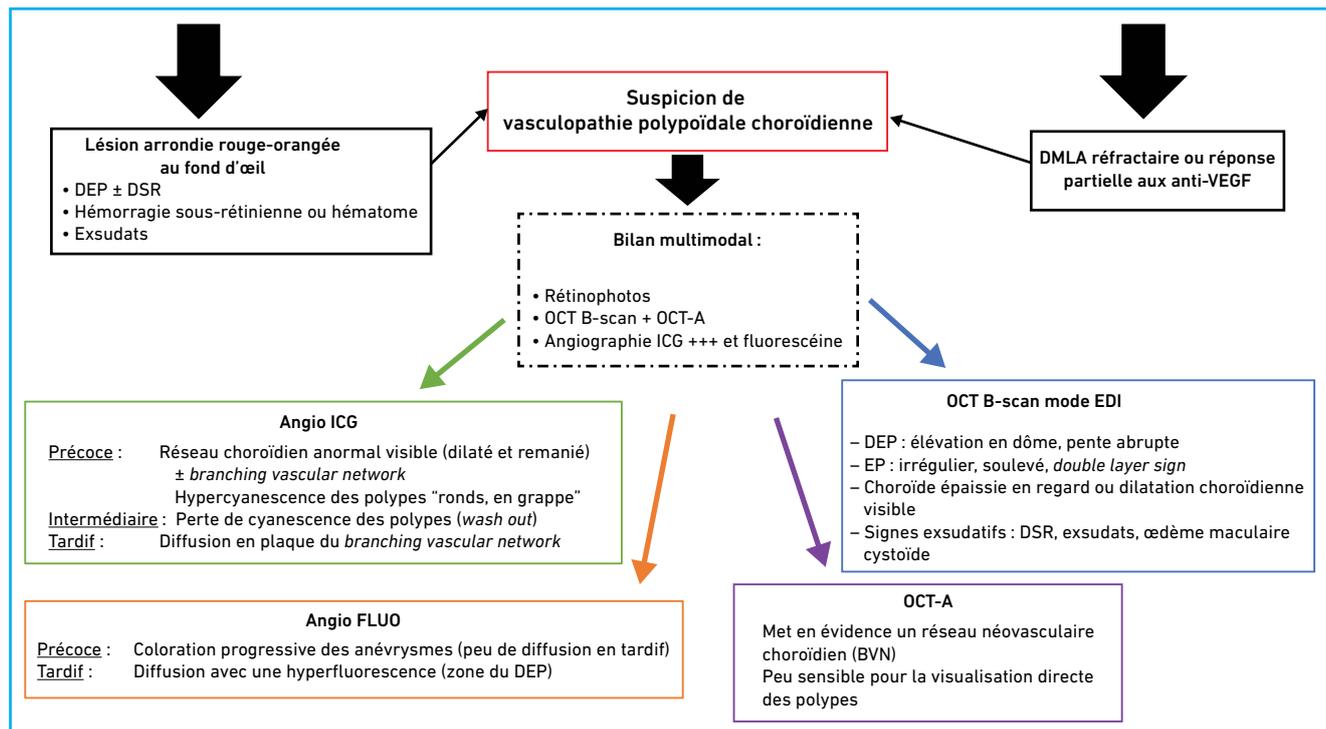


Fig 2 : Bilan d'imagerie multimodale des VPC.

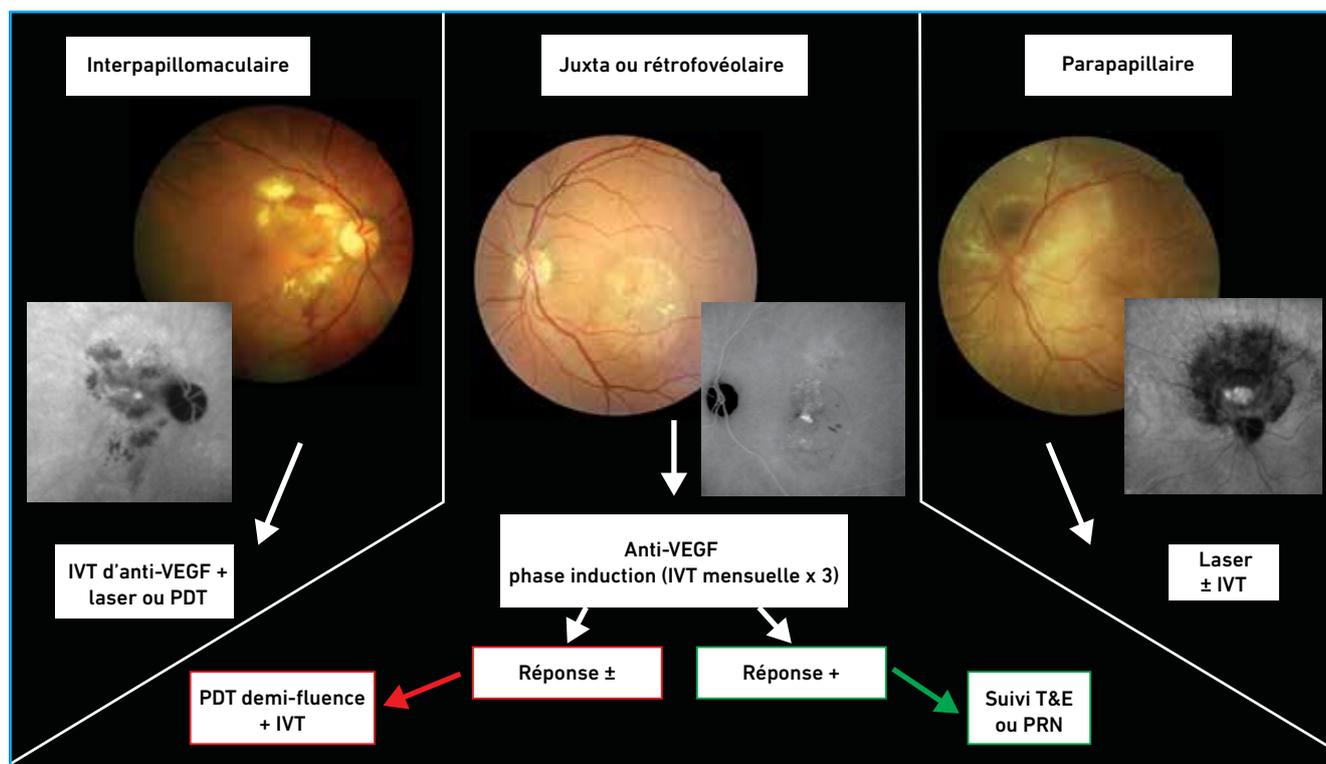


Fig. 3 : Arbre décisionnel thérapeutique des VPC selon leur localisation.

2. IMAMURA Y, ENGELBERT M, IIDA T *et al.* Polypoidal choroidal vasculopathy: a review. *Surv Ophthalmol*, 2010;55: 501-515.
 3. WONG CW, CHEUNG CM, MATHUR R *et al.* Three-year results of polypoidal choroidal vasculopathy treated with photodynamic therapy: retrospective study and systematic review. *Retina*, 2015;35: 1577-1593.
 4. KANG HM, KOH HJ. Long-term visual outcome and prognostic factors after intravitreal ranibizumab injections for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*, 2013;156:652-660.
 5. ARAKAWA A, INOUE M, SATO S *et al.* Efficacy of intravitreal aflibercept injections for Japanese patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Clin Ophthalmol*, 2017;11:797-802.
 6. CHO HJ, KIM KM, KIM HS *et al.* Intravitreal aflibercept and ranibizumab injections for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*, 2016;165:1-6.
 7. KOH A, LAI TYY, TAKAHASHI K *et al.* EVEREST II study group. Efficacy and safety of ranibizumab with or without verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2017;135:1206-1213.
 8. TAKAHASHI K, OHJI M, TERASAKI H *et al.* Efficacy and safety of ranibizumab monotherapy *versus* ranibizumab in combination with verteporfin photodynamic therapy in patients with polypoidal choroidal vasculopathy: 12-month outcomes in the Japanese cohort of EVEREST II study. *Clin Ophthalmol*, 2018;12: 1789-1799.
 9. LEE WK, IIDA T, OGURA Y *et al.* PLANET Investigators. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy in the PLANET Study: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2018;136:786-793.
- POUR EN SAVOIR PLUS**
- CHEUNG CM, BHARGAVA M, XIANG L *et al.* Six-month visual prognosis in eyes with submacular hemorrhage secondary to age related macular degeneration or polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013;251:19-25.
 - OISHI A, KOJIMA H, MANDAI M *et al.* Comparison of the effect of ranibizumab and verteporfin for polypoidal choroidal vasculopathy: 12-month LAPTOP study results. *Am J Ophthalmol*, 2013;156: 644-651.
 - OISHI A, MIYAMOTO N, MANDAI M *et al.* LAPTOP study: a 24-month trial of verteporfin *versus* ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology*, 2014;121:1151-1152.
 - TAN C. Evaluation of indocyanine green angiographic features in symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy over 24 months: results from the EVEREST II study. Congrès EURETINA 2018, Vienne.
 - LI X, CHANG L, WEISBERGER A *et al.* Ranibizumab 0.5 mg in Chinese patients with polypoidal choroidal vasculopathy: results of the 2-year DRAGON study. Congrès APVRS 2016.
 - LEE JE, SHIN JP, KIM HW *et al.* Efficacy of fixed-dosing aflibercept for treating polypoidal choroidal vasculopathy: 1-year results of the VAULT study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017;255:493-502.
 - MITCHELL P. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept in polypoidal choroidal vasculopathy: PLANET 2-year results. Congrès EURETINA 2018, Vienne.
 - INOUE M, YAMANE S, TAOKA R *et al.* Aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy: as needed *versus* fixed interval dosing. *Retina*, 2016;36:1527-1534.
- Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.