

I Revues générales

Remodelage vasculaire dans la DMLA exsudative

RÉSUMÉ : L'OCT-A permet une analyse morphologique précise du flux des néovaisseaux choroïdiens (NVC). Miere et al. ont décrit les premiers en 2017 les modifications morphologiques en OCT-A des différents profils de NVC chez des patients atteints d'une DMLA exsudative sous traitement anti-VEGF. Cette étude identifie deux types de progression morphologique : les *patterns constants*, évocateurs d'une néovascularisation immature, et les *patterns changeants*, évocateurs d'une lésion néovasculaire mature. Le remodelage vasculaire induit par un traitement récurrent anti-VEGF peut donc être évalué par l'OCT-A.



F. AMOROSO, A. MIERE
Hôpital Intercommunal de CRÉTEIL.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de cécité légale irréversible (acuité visuelle < 20/200), touchant 10 à 13 % des adultes de plus de 65 ans en Amérique du Nord, en Europe, en Australie et en Asie [1, 2]. Bien que la DMLA soit plus précisément décrite comme un spectre de maladies, elle a traditionnellement été divisée en deux sous-types principaux : la DMLA non néovasculaire ou atrophique et la DMLA néovasculaire ou exsudative. La DMLA atrophique se caractérise par la présence de drusen, d'altérations pigmentaires maculaires, de décollements de l'épithélium pigmentaire non néovasculaires (DEP) et par l'atrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et de la choroïde. La DMLA néovasculaire, en revanche, est caractérisée par la présence de néovaisseaux choroïdiens (NVC), qui peuvent être distingués en NVC de type 1, 2 et 3 [3].

Imagerie des NVC associés à la DMLA néovasculaire

Classiquement, l'angiographie à la fluorescéine représentait le *gold standard* pour le diagnostic de la néovascularisation [3, 4]. Les caractéristiques

angiographiques des différents types de NVC associés à la DMLA néovasculaire ont largement été décrites, afin de délimiter clairement le NVC occulte (type 1) [3, 5], le NVC classique (type 2) [3] et le NVC de type 3 (anastomose rétino-rétinienne ou anastomose chorio-rétinienne) [6-7]. L'imprégnation et la diffusion de la fluorescéine aux temps tardifs de l'angiographie génèrent des images essentielles pour le diagnostic de la DMLA exsudative. Cependant, l'injection intraveineuse de fluorescéine est connue pour avoir divers effets secondaires, allant de la nausée à l'anaphylaxie [8].

Grace à la tomographie par cohérence optique (OCT) et en particulier avec le *spectral-domain* (OCT-SD), il a été possible d'analyser les anomalies rétinienues et choroïdiennes de façon non invasive, en fournissant des détails sur l'activité de la maladie et sur la réponse au traitement [9]. L'angiographie conventionnelle et l'OCT-SD génèrent des images bidimensionnelles, permettant une visualisation indirecte de la néovascularisation soit par diffusion tardive, soit par la présence de liquide sous-rétinien et intrarétinien, mais l'emplacement, la morphologie et la taille des NVC sont difficiles à identifier précisément [10].

POINTS FORTS

- L'OCT-A est une approche non invasive et innovante dans la détection des NVC associés à la DMLA néovasculaire. Une analyse morphologique précise du flux des NVC est désormais réalisable avec cette nouvelle technique d'imagerie.
- Miere *et al.* ont décrit en 2017 les modifications morphologiques des différents profils de NVC chez des patients atteints de néovascularisation active secondaire à une DMLA exsudative sous traitement anti-VEGF en OCT-A.
- L'étude de Miere *et al.* identifie deux types de progression de la morphologie des NVC après traitement anti-VEGF : les *patterns* constants, qui conservent leur morphologie désorganisée et qui sont évocateurs d'une NVC immature, et les *patterns* changeants, avec des troncs vasculaires plus épais et dilatés et l'absence de fines ramifications, évocateurs d'une lésion néovasculaire mature.
- Le remodelage vasculaire induit par un traitement récurrent anti-VEGF peut être évalué par l'OCT-A. L'OCT-A peut aider à évaluer avec précision la réponse au traitement et à reconnaître les *patterns* généralement associés à une activité exsudative récurrente.

En détectant le flux sanguin, l'angiographie par tomographie par cohérence optique (OCT-A) représente une approche non invasive et innovante dans la détection des NVC associés à la DMLA néovasculaire. L'OCT-A utilise une technologie de décorrélation d'amplitude et un balayage haute fréquence pour une détection *in vivo* du mouvement des érythrocytes (et donc du flux sanguin) à l'intérieur du système vasculaire rétinien et choroïdien [11]. Ainsi, une analyse morphologique précise du flux des NVC est désormais réalisable.

Évaluation des modifications morphologiques des NVC en OCT-A

De nombreuses études ont montré la capacité de l'OCT-A à décrire les caractéristiques morphologiques des NVC de type 1 [12], 2 [13], 3 [14] et des NVC fibrotiques [15] associés à la DMLA exsudative. En OCT-A, la néovascularisation

choroïdienne correspond à une lésion à haut débit. Bien que les NVC présentent des caractéristiques morphologiques variables, dans certains cas, ils partagent une organisation microvasculaire similaire. Ainsi, différents modèles morphologiques ont été décrits et nommés selon des caractéristiques spécifiques [12-15].

L'une des questions soulevées par les études précédentes était de savoir si un modèle morphologique persistait au fil du temps ou s'il évoluait vers un autre en cours de traitement par anti-VEGF. En 2017, Miere *et al.* [10] répondaient à cette question : leur étude visait à évaluer, tout au long d'un suivi à long terme sur OCT-A, les modifications morphologiques des différents profils de NVC chez des patients atteints de néovascularisation active secondaire à une DMLA exsudative sous traitement anti-VEGF. Il s'agit d'une étude rétrospective qui a été menée à l'Hôpital Intercommunal de Créteil entre octobre 2014 et février 2015, incluant des patients consécutifs avec

des néovaisseaux actifs de type 1, de type 2 et mixtes, à la fois précédemment traités et naïfs de traitement.

Tous les patients ont été suivis pour une durée minimale de 6 mois. Au départ, chaque patient a bénéficié d'un examen clinique complet et d'une imagerie multimodale comprenant un OCT-A (AngioVue RTVue XR Avanti, Optovue, Inc, Freemont, CA). Les patients inclus ont eu des schémas fixes ou *pro re nata* (PRN) de traitement anti-VEGF. L'examen clinique et l'OCT-A ont été répétés après 6 mois de suivi.

Sur la base de la littérature récente [12-15], Miere *et al.* ont identifié six caractéristiques morphologiques spécifiques du réseau néovasculaire (dans la segmentation de la choriocapillaire) [10] :

1. un réseau vasculaire à haut débit ;
2. un vaisseau nourricier visible (un vaisseau plus grand d'où les autres troncs vasculaires semblaient émerger) soit au centre, soit à la périphérie de la membrane néovasculaire à haut débit ;
3. des branches fines (définies comme de minuscules et nombreux capillaires jaillissant de plus gros troncs vasculaires) dans la lésion néovasculaire à haut débit ;
4. une anastomose circulaire environnante ou des boucles marginales à l'extrémité de la lésion ;
5. la persistance de troncs vasculaires uniquement de grande taille avec écoulement filamenteux et sans ramifications secondaires ;
6. un halo sombre.

Ces six caractéristiques morphologiques ont généré quatre modèles de membranes néovasculaires à haut débit (*fig. 1*). Tout d'abord, le modèle en méduse comprend un vaisseau nourricier central, une anastomose périphérique circulaire, de fines branches et un halo hypointense environnant dans la segmentation de la choriocapillaire. Deuxièmement, le modèle *seafan* comporte un vaisseau d'alimentation périphérique/excentrique associé à de fines branches, un halo hypointense et aucune anastomose périphérique

Revue générale

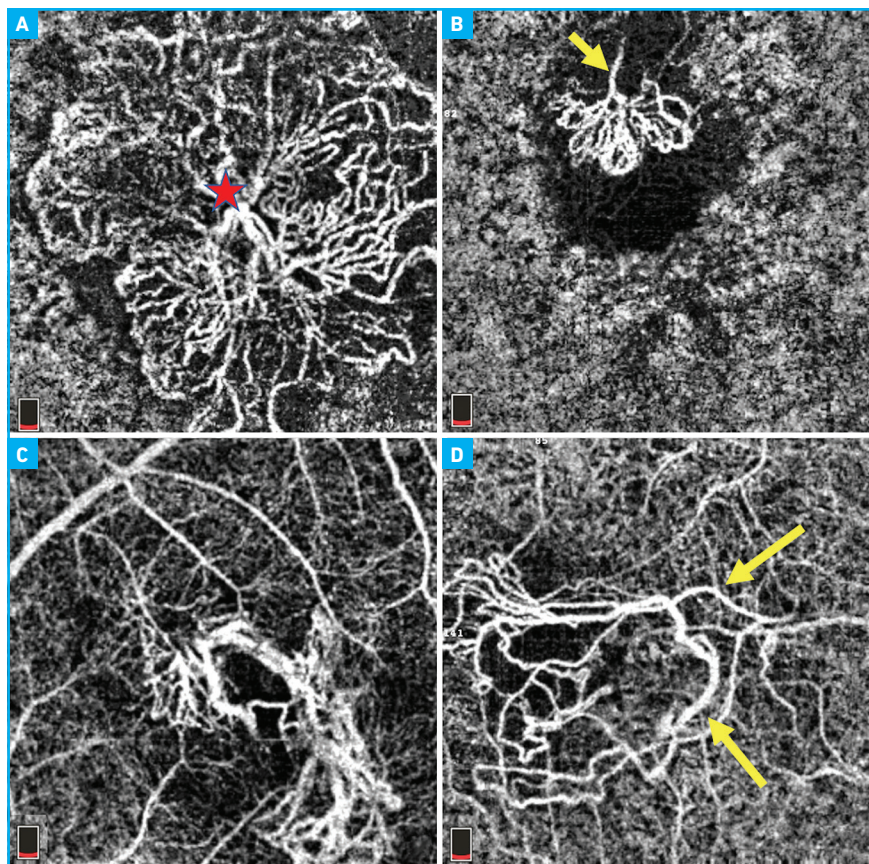


Fig. 1 : Quatre modèles de membranes néovasculaires en OCT-A (AngioVue, segmentation choriocapillaire). **A :** modèle en méduse constitué d'un vaisseau nourricier central (**étoile rouge**), avec une distribution centrifuge des troncs vasculaires, des fins capillaires et une anastomose périphérique circulaire. **B :** modèle *seafan* consistant en un vaisseau nourricier excentrique (**flèche jaune**), de fines ramifications capillaires et un halo sombre (inconstant). **C :** réseau indistinct caractérisé par la visualisation des seuls troncs vasculaires principaux et des fines branches, mais sans vaisseau nourricier détectable. Un halo sombre et/ou une anastomose périphérique circonferentielle peuvent être observés. **D :** modèle en arbre mort défini par une visualisation variable du vaisseau nourricier, avec persistance des troncs vasculaires principaux (**flèches jaunes**) mais sans fines ramifications.

circulaire. Le modèle de réseau indistinct est quant à lui caractérisé par l'absence de vaisseau d'alimentation visible, de fines branches et la présence d'un halo hypointense. Enfin, le modèle en arbre mort est défini par un aspect filamenteux avec persistance des troncs vasculaires principaux mais sans ramifications fines et par une visualisation variable du tronc nourricier. De plus, un *flow void* a été décrit dans des cas présentant une zone de flux faible ou inexistante, sans réseau vasculaire discernable à haut débit.

Les auteurs ont inclus un total de 17 yeux avec un suivi moyen de $11,7 \pm 3,3$ mois. Dans 6 des 17 yeux, la morphologie du

NVC était inchangée, ces cas étaient associés à une exsudation lors de l'examen en OCT-SD final ($p = 0,034$) et une diminution de l'aire de la néovascularisation de 34,1 %. À l'inverse, dans 11 des 17 yeux, le modèle morphologique avait changé en arbre mort, avec une exsudation variable à l'OCT-SD et une diminution de la surface totale de la néovascularisation de 0,07 % lors de la visite finale.

Des études d'imagerie récentes se sont principalement concentrées sur le remodelage vasculaire à court terme des NVC suite à leur traitement par anti-VEGF [16-19]. Muakkassa *et al.* [17] ont ainsi montré que le traitement anti-

VEGF semble induire une régression de la membrane néovasculaire qui s'accompagne d'une diminution variable de la taille et de la densité vasculaire, décrite de 2 à 9,5 semaines après le traitement. Lumbroso *et al.* [19] ont confirmé l'hypothèse "cyclique" de remodelage vasculaire grâce à une surveillance étroite en OCT-A entre deux injections intravitréennes d'anti-VEGF : 24 heures après l'injection, la taille de la néovascularisation diminue et le flux atteint un maximum de régression entre 6 jours et 12 jours, avec une repopulation (réouverture ou nouvelle germination des vaisseaux) 20 à 50 jours plus tard.

Spaide en premier [20] avait décrit en 2015 le principe d'"anormalisation" dans les NVC traités par anti-VEGF, principe appelé artériogénèse et caractérisé par l'apparition de vaisseaux de grand diamètre, la perte de minces capillaires proéminents et l'apparition des anastomoses vasculaires. En outre, le traitement anti-VEGF semble efficace contre les capillaires nouvellement formés de troncs néovasculaires préexistants, un phénomène fortement dépendant du VEGF appelé angiogénèse.

Dans l'étude de Miere *et al.* [10], les images OCT-A ont montré à *baseline* le motif en méduse, *seafan* ou indistinct dans tous les yeux inclus. Au moment de la dernière visite après le traitement anti-VEGF, bien qu'il y ait eu de légères modifications intrinsèques de chaque NVC, le même motif morphologique que celui à *baseline* n'a été trouvé que dans 35,3 % des yeux inclus, alors que 64,7 % des NVC de la série présentaient des motifs morphologiquement différents. La différence principale avec les autres études est le temps de suivi : dans cette étude, les auteurs ont cherché à décrire le remodelage vasculaire au sein des NVC dans les yeux sous traitement antiangiogénique à long terme.

Cette étude identifie deux types de progression de la morphologie des NVC après traitement anti-VEGF : les

Revue générale

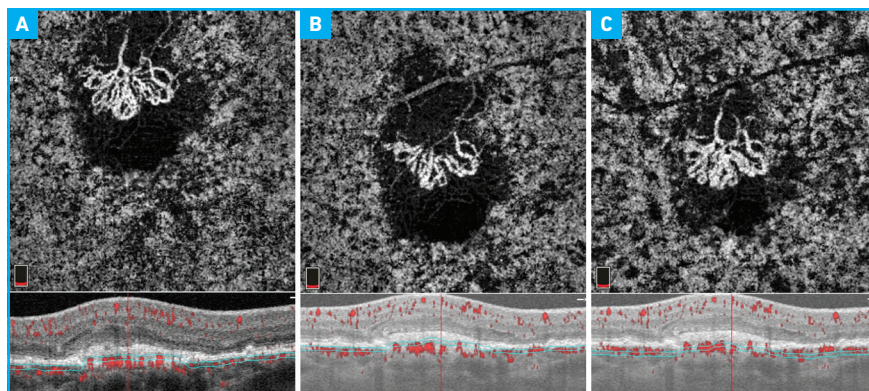


Fig. 2 : Pattern actif constant dans le temps malgré un traitement anti-VEGF récurrent, associé à une activité exsudative persistante. OCT-A (AngioVue, segmentation choriocapillaire) d'une femme de 78 ans avec une néovascularisation de type 2. La patiente a bénéficié de 6 injections d'anti-VEGF entre les trois examens. **A :** à baseline, modèle seafan avec un vaisseau nourricier excentrique, de fines ramifications capillaires et un halo sombre. **B :** examen à 3 mois après la phase d'induction avec 3 IVT d'anti-VEGF. Noter que les fines branches adjacentes, correspondant à la germination capillaire, sont légèrement moins visibles. **C :** examen à 6 mois montrant la persistance de fines branches et les troncs vasculaires élargis.

patterns constants, qui conservent leur morphologie désorganisée, avec de fins capillaires et des boucles, et qui sont évocateurs d'une néovascularisation immature, et les *patterns* changeants, qui sont sujet à artériolisation, avec des troncs vasculaires plus épais et dilatés et l'absence de fines ramifications, évocateurs d'une lésion néovasculaire mature. Ce dernier groupe suggère la conversion de la membrane néovasculaire d'immature à mature pendant le traitement anti-VEGF (fig. 2).

Fait intéressant, lors de la réalisation d'une analyse supplémentaire entre les patients naïfs de traitement et les patients traités, 8 des 9 yeux naïfs avaient changé de modèle morphologique au fil du temps, avec une diminution moyenne de la surface totale de 21,34 %. Cela confirmait l'hypothèse des auteurs que les NVC immatures ont une fluctuation plus importante de la surface totale en réponse aux traitements antiangiogéniques. Il convient de mentionner que la surface totale de la néovascularisation, bien que n'étant pas corrélée à son activité, est en fait corrélée à l'immaturité ou à la maturité de la membrane néovasculaire. Ces résultats suggèrent que la mesure de la surface de la néovascularisation pourrait fournir des informa-

tions sur la réponse thérapeutique aux anti-VEGF.

Dans cette étude, les *patterns* constants au fil du temps (NVC immatures) avaient une surface néovasculaire qui a été corrélée de manière significative avec des signes exsudatifs en OCT-SD ($p = 0,034$). Cependant, l'exsudation à l'OCT-SD était présente dans les NVC matures dans 36,4 % des cas, ce qui suggère que, même lorsque les fines ramifications correspondant à des capillaires néoformés disparaissent, les gros troncs matures au sein de la néovascularisation peuvent générer des signes exsudatifs à l'OCT-SD. En outre, Ichiyama *et al.* [21] ont récemment démontré que de meilleurs résultats fonctionnels étaient corrélés à une augmentation de la surface de la néovascularisation dans les yeux qui n'avaient pas été traités par anti-VEGF pour plus de 6 mois. Par conséquent, il y a encore de nombreuses variables inconnues entre les résultats anatomiques et fonctionnels après anti-VEGF.

Les limites de l'étude de Miere *et al.* sont liées à celles de la technologie OCT-A, au petit échantillon et à la nature hétérogène de la cohorte (yeux naïfs de traitement et traités), avec un suivi de durée variable. Concernant les limitations liées

à l'OCT-A, les artefacts de projection, de mouvement et de traitement d'image constituent toujours un biais dans l'interprétation de l'image [22].

Conclusion

L'étude de Miere *et al.* révèle qu'un remodelage vasculaire survient avec un traitement anti-VEGF en cours de DMLA exsudative. En effet, le modèle initial de NVC observé a fréquemment basculé vers un modèle mature après le traitement anti-VEGF. Malgré la complexité des phénomènes vasculaires impliqués dans la récurrence et la rémission néovasculaires, l'OCT-A suggère qu'il existe une forte corrélation entre la morphologie (et non la taille) des NVC et leur réponse structurelle au traitement. L'OCT-A met ainsi en évidence les forces et les faiblesses des thérapies actuelles, aidant à comprendre les implications physiopathologiques de la DMLA néovasculaire et à suivre la progression de la maladie dans les yeux traités.

BIBLIOGRAPHIE

1. FERRIS FL, FINE SL, HYMAN L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 1984;102:1640-1642.
2. WONG TY, WONG T, CHAKRAVARTHY U *et al.* The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*, 2008;115:116-126.
3. FREUND KB, ZWEIFEL SA, ENGELBERT M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina*, 2010;30:1333-1349.
4. SCHACHAT AP. Management of subfoveal choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol*, 1991;109:1217-1218.
5. STANGA PE, LIM JI, HAMILTON P. Indocyanine green angiography in chorioretinal diseases: indications and interpretation: an evidence-based update. *Ophthalmology*, 2003;110:15-21.

6. FREUND KB, HO IV, BARBAZZETTO IA *et al.* Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina*, 2008;28:201-211.
7. YANNUZZI LA, FREUND KB, TAKAHASHI BS. Review of retinal angiomatous proliferation or type 3 neovascularization. *Retina*, 2008;28:375-384.
8. LÓPEZ-SÁEZ MP, ORDOQUI E, TORNERO P *et al.* Fluorescein induced allergic reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1998;81:428-430.
9. GIOVANNINI A, AMATO GP, MARIOTTI C *et al.* OCT imaging of choroidal neovascularisation and its role in the determination of patients' eligibility for surgery. *Br J Ophthalmol*, 1999;83:438-442.
10. MIERE A, BUTORI P, COHEN SY *et al.* Vascular remodeling of choroidal neovascularization after anti-vascular endothelial growth factor therapy visualized on optical coherence tomography angiography. *Retina*, 2019;39:548-557.
11. KIM DY, FINGLER J, ZAWADZKI RJ *et al.* Optical imaging of the chorioretinal vasculature in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013;110:14354-14359.
12. KUEHLEWEIN L, BANSAL M, LENIS TL *et al.* Optical coherence tomography angiography of type 1 neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2015;160:739-748.
13. EL AMEEN A, COHEN SY, SEMOUN O *et al.* Type 2 neovascularization secondary to age-related macular degeneration imaged by optical coherence tomography angiography. *Retina*, 2015;35:2212-2218.
14. MIERE A, QUERQUES G, SEMOUN O *et al.* Optical coherence tomography angiography in early type 3 neovascularization. *Retina*, 2015;35:2236-2241.
15. MIERE A, SEMOUN O, COHEN SY *et al.* Optical coherence tomography angiography features of subretinal fibrosis in age-related macular degeneration. *Retina*, 2015;35:2275-2284.
16. COSCAS GJ, LUPIDI M, COSCAS F *et al.* Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration: a new diagnostic challenge. *Retina*, 2015;35:2219-2228.
17. MUAKKASSA NW, CHIN AT, DE CARLO T *et al.* Characterizing the effect of anti-vascular endothelial growth factor therapy on treatment-naïve choroidal neovascularization using optical coherence tomography angiography. *Retina*, 2015;35:2252-2259.
18. KUEHLEWEIN L, SADDI SR, SARRAF D. OCT angiography and sequential quantitative analysis of type 2 neovascularization after ranibizumab therapy. *Eye*, 2015;29:932-935.
19. LUMBROSO B, RISPOLI M, SAVASTANO MC *et al.* Optical coherence tomography angiography study of choroidal neovascularization early response after treatment. *Dev Ophthalmol*, 2016;56:77-85.
20. SPAIDE RF. Optical coherence tomography angiography signs of vascular abnormalization with antiangiogenic therapy for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 2015;160:616.
21. ICHIYAMA Y, SAWADA T, ITO Y *et al.* Optical coherence tomography angiography reveals blood flow in choroidal neovascular membrane in remission phase of neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2017;37:724-730.
22. SPAIDE RF, FUJIMOTO JG, WAHEED NK. Image artifacts in optical coherence tomography angiography. *Retina*, 2015;35:2163-2180.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.