Revues générales

Néovaisseaux de la DMLA : peut-on prévoir la réponse au traitement et le pronostic visuel lors de la visite initiale ?

RÉSUMÉ : L'arrivée des anti-VEGF en 2006 a révolutionné la prise en charge des néovaisseaux de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), permettant de réduire de près de 50 % la cécité causée par cette pathologie dans les pays industrialisés [1]**. Cependant, la réponse aux traitements peut être très variable d'un patient à l'autre et le pronostic très différent. Ainsi, identifier des éléments prédictifs dès le diagnostic de la maladie et la visite initiale peut permettre de prévoir la réponse au traitement et le pronostic. Plusieurs éléments morphologiques et démographiques ont ainsi été mis en évidence aux travers d'analyses fines de la littérature de ces dernières années.**

S. NGHIÊM-BUFFET
Centre d'Imagerie et de Laser, PARIS ; Service d'Ophtalmologie, Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

Dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire, la réponse thérapeutique se réfère à une amélioration de l'acuité visuelle et de l'anatomie de la rétine mais aussi indirectement à la fréquence des injections nécessaires. Plusieurs facteurs ont ainsi été mis en évidence comme prédictifs de la réponse au traitement. Il s'agit de facteurs démographiques et de facteurs morphologiques.

Ces derniers se sont largement affinés avec les progrès de l'imagerie multimodale car, outre des caractéristiques peu spécifiques telles que la taille ou la localisation des néovaisseaux, c'est véritablement le phénotype (sous-type) des néovaisseaux qui a une valeur pronostique à part entière. Ainsi, identifier le sous-type des néovaisseaux lors du diagnostic initial apparaît comme un enjeu de grande pertinence.

Facteurs démographiques et épidémiologiques prédictifs initiaux

1. Âge initial

L'âge élevé est retrouvé comme facteur de mauvais pronostic dès les premières études princeps MARINA et ANCHOR [2, 3]. Dans l'étude CATT, une analyse multivariée a identifié l'âge élevé comme étant prédictif d'une plus mauvaise acuité visuelle et d'un moins bon gain d'acuité visuelle à 1 an quel que soit le bras de traitement bevacizumab ou ranibizumab [4].

2. Durée d'évolution de la pathologie

L'ancienneté de la DMLA et le retard d'initiation du traitement par anti-VEGF aboutissent à une baisse d'acuité visuelle à court et long terme par lésion de la rétine externe et des photorécepteurs [5-7].

Revues générales

Facteurs fonctionnels prédictifs

L'acuité visuelle initiale a été identifiée comme facteur prédictif significatif de l'évolution de l'acuité visuelle finale à 24 mois dès les études MARINA et ANCHOR [3, 4]. Traiter tôt avec une acuité visuelle élevée est le garant d'une meilleure acuité visuelle sur le long terme, même si le gain lui-même est réduit [4, 6].

Facteurs anatomiques et morphologiques non spécifiques prédictifs

1. Taille des lésions

Les lésions de grande taille (> 4 disques papillaires) ont plus de risques de perdre de l'acuité visuelle que les lésions de petite taille [4, 7].

2. Épaisseur rétinienne centrale

Dans l'étude CATT, une épaisseur rétinienne centrale élevée initiale (> 425 µm) a été prédictive de plus mauvais résultats visuels quel que soit le bras de traitement [4].

3. Localisation du fluide

La distinction entre fluide intra-rétinien (œdème cystoïde) et fluide sous-rétinien (décollement séreux rétinien) a permis d'établir des risques pronostiques différents. Ainsi, la présence de fluide sous-rétinien est de bien meilleur pronostic que la présence de fluide intra-rétinien [6-8]. L'œdème intra-rétinien avec présence de logettes cystoïdes est prédictif de plus mauvais résultats à 1 an dans les études VIEW [9].

4. Interface vitréo-maculaire

Le rôle pronostique potentiel de l'interface vitréo-maculaire a été évalué dans de nombreuses études. La présence d'une adhésion vitréo-maculaire pourrait être en faveur de moins bons résultats visuels. Les patients présentant une adhésion vitréo-maculaire ou une traction vitréo-maculaire nécessiteraient des injections plus fréquentes, surtout si cette anomalie de l'interface est combinée avec un décollement séreux rétinien [9]. En revanche, les patients qui présentent un décollement postérieur du vitré associé à la présence de fluide sous-rétinien nécessiteraient moins d'injections [7].

5. Décollement de l'épithélium pigmenté

La présence d'un décollement de l'épithélium pigmenté a été difficilement rattachée à un risque pronostique clair. Cependant, il semblerait que la présence d'un décollement de l'épithélium pigmenté initial favoriserait le développement des récidives lors du passage d'un régime de traitement fixe à un régime de traitement plus flexible. Si la présence d'un décollement de l'épithélium pigmenté ne semble pas affecter l'acuité visuelle finale, elle s'associerait cependant à une fréquence augmentée des injections [7-9].

6. Atteintes de la rétine externe et atrophie

Il a été montré que les anomalies initiales de la limitante externe et de la zone ellipsoïde sont associées négativement aux résultats visuels à 12 mois [10].

La présence d'atrophie dans la macula, visible sur le cliché en autofluorescence, est aussi un facteur de mauvais pronostic car elle peut menacer la récupération visuelle lorsqu'elle est centrale [4]. Si elle épargne le centre, c'est son extension qui pourra menacer l'évolution à long terme. Dans l'étude CATT, le temps médian pour que l'atrophie extra-fovéolaire atteigne la fovéa était de 2,5 ans [4].

7. Fibrose

La présence de fibrose au diagnostic initial est également un élément de mauvais pronostic car elle signe souvent la présence d'une lésion ancienne et de néovaisseaux de type 2 à un stade avancé.

Facteurs morphologiques spécifiques prédictifs : les sous-types de néovaisseaux choroïdiens

L'identification des 3 sous-types de néovaisseaux a été grandement facilitée par le développement de l'imagerie multimodale aboutissant à un consensus sur une nomenclature internationale en 2020 [11]. La réponse de ces différents sous-types de néovaisseaux choroïdiens est à présent mieux connue et permet d'envisager un pronostic dès le diagnostic initial [12, 13].

1. Néovaisseaux de type 1 ou sous-épithéliaux (*fig. 1*)

Anciennement appelés "occultes", ces néovaisseaux se développent sous l'épithélium pigmenté et en avant de la membrane de Bruch. Ils sont caractérisés par des diffusions inhomogènes tardives de colorant avec apparition de *pin points* en angiographie à la fluorescéine.

En angiographie au vert d'indocyanine (ICG), la structure des néovaisseaux peut être identifiée mais ils apparaissent le plus souvent sous la forme d'une plaque hyperfluorescente aux temps tardifs.

En SD-OCT, ils apparaissent comme un soulèvement irrégulier de l'épithélium pigmenté rempli de matériel de réflectivité hétérogène. L'OCT-angiographie permet de les identifier dans plus de 85 % des cas en montrant le lacis néovasculaire sous-épithélial [14]. L'exsudation qui qualifie l'activité néovasculaire est mise en évidence sur le SD-OCT. L'exsudation est plus souvent localisée sous l'épithélium pigmenté (décollement séreux sous-rétinien) qu'en intra-rétinien (œdème cystoïde) dans ce type de néovaisseau.

Revues générales

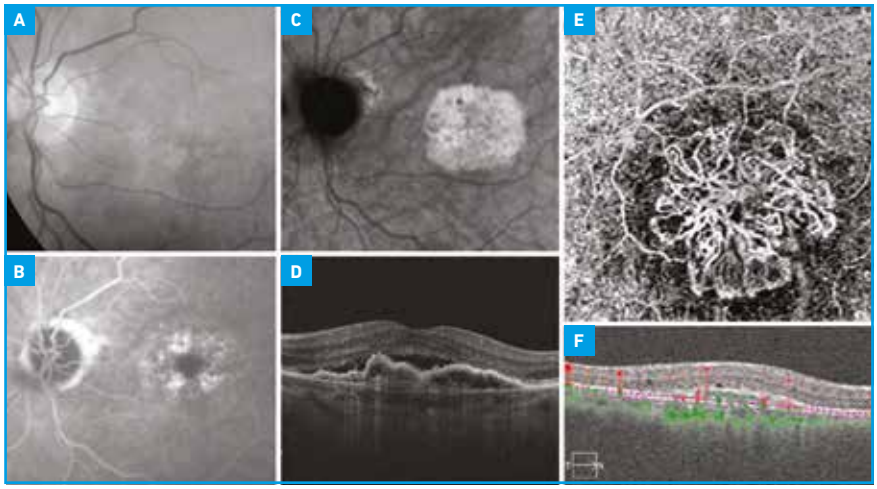

Fig. 1 : Néovaisseaux de type 1. **A :** cliché vert montrant un aspect grisâtre maculaire. **B :** angiographie à la fluorescéine : hyperfluorescence inhomogène tardive avec apparition de *pin points*. **C :** ICG : plaque hyperfluorescente tardive. **D :** OCT B-scan : soulèvement irrégulier de l'épithélium pigmenté à contenu de réflectivité hétérogène. **E et F :** OCT-angiographie : lacis néovasculaire sous-épithélial et localisation des lignes de segmentation correspondantes.

Le pronostic visuel des néovaisseaux de type 1 a été identifié comme étant meilleur que celui des autres types de néovaisseaux [12, 13]. En effet, l'acuité visuelle a plus de chances de se maintenir sur le long terme et le risque de développer de l'atrophie géographique est réduit de 6,7 fois par rapport aux autres néovaisseaux [15]. En revanche, ce sont les néovaisseaux qui ont le plus besoin d'injections dans les régimes *Treat and extend* [12, 16].

2. Néovaisseaux de type 2 ou pré-épithéliaux (*fig. 2*)

Anciennement appelés "visibles" ou "classiques", ces néovaisseaux se développent en avant de l'épithélium pigmenté dans l'espace sous-rétinien. En angiographie à la fluorescéine, la membrane néovasculaire est visible, bien définie aux temps précoces, et s'accompagne d'intenses diffusions qui augmentent pendant toute la séquence. En SD-OCT, les néovaisseaux apparaissent comme une lésion hyperréflective située en avant de l'épithélium pigmenté. L'exsudation est le plus souvent intra-rétinienne, avec présence de logettes cystoïdes intra-rétiniennes, et les lésions de la limitante externe et de l'ellipsoïde sont fréquentes. L'OCT-angiographie montre le réseau néovasculaire au-dessus du plan de l'épithélium pigmenté.

Le pronostic des néovaisseaux de type 2 est grevé par le risque de survenue de fibrose, risque 4,5 fois plus élevé que

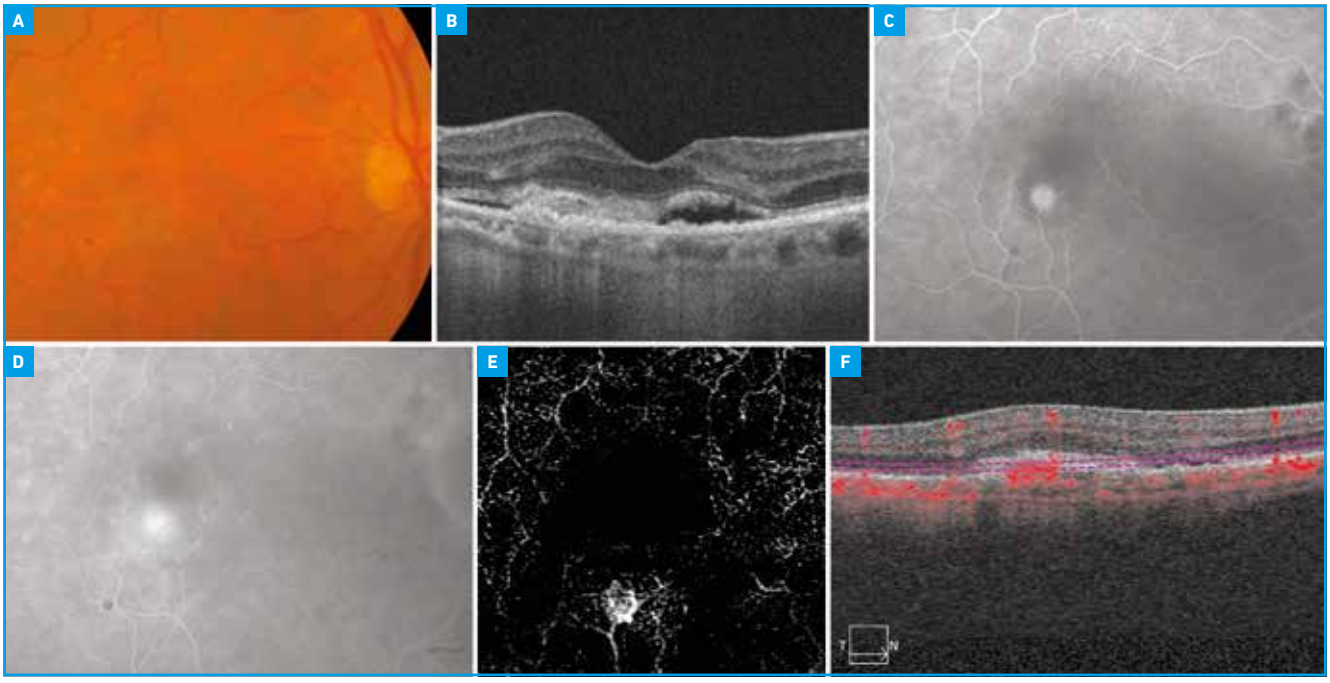

Fig. 2 : Néovaisseaux de type 2. **A :** cliché couleur montrant une lésion grisâtre inféro-maculaire. **B :** OCT B-scan : plage hyperréflective pré-épithéliale. **C et D :** angiographie à la fluorescéine : hyperfluorescence précoce bien définie avec diffusion tardive du colorant. **E et F :** OCT-angiographie : lacis néovasculaire pré-épithélial et localisation des lignes de segmentation correspondantes.

pour les néovaisseaux de type 1 [17]. La fibrose est un facteur de risque bien identifié de mauvaise acuité visuelle après traitement [17].

Ce type de néovaisseaux a une réponse très rapide au traitement et nécessite en général moins d'injections que les néovaisseaux de type 1 [12].

3. Néovaisseaux de type 3 (*fig. 3*)

À la différence des deux autres types de néovaisseaux, dont l'origine est choroïdienne, les néovaisseaux de type 3 proviennent eux de la circulation rétinienne et probablement du plexus capillaire profond. Ils vont ensuite s'étendre vers la rétine externe et à travers l'épithélium pigmenté, aboutissant à la formation d'une lésion angiomateuse et à la vascularisation d'un décollement de l'épithélium pigmenté [18]. La localisation de ces néovaisseaux est le plus souvent extra-fovéolaire. Ce type de néovaisseau est aussi appelé anastomose choriorétinienne ou *retinal angiomatous proliferation*.

En angiographie à la fluorescéine, on observe une hyperfluorescence inhomogène intra-rétinienne avec diffusion tardive du colorant et possible œdème maculaire cystoïde. En ICG, l'anastomose apparaît comme un point hyperfluorescent ou *hot spot* aux temps tardifs. En SD-OCT, l'anastomose est identifiée au stade initial comme une lésion hyperréflective en avant de l'épithélium pigmenté, associée à une exsudation principalement intra-rétinienne avec des logettes cystoïdes. Puis surviennent des altérations de la rétine externe avec interruption de l'épithélium pigmenté qui aboutissent à un véritable décollement de l'épithélium pigmenté.

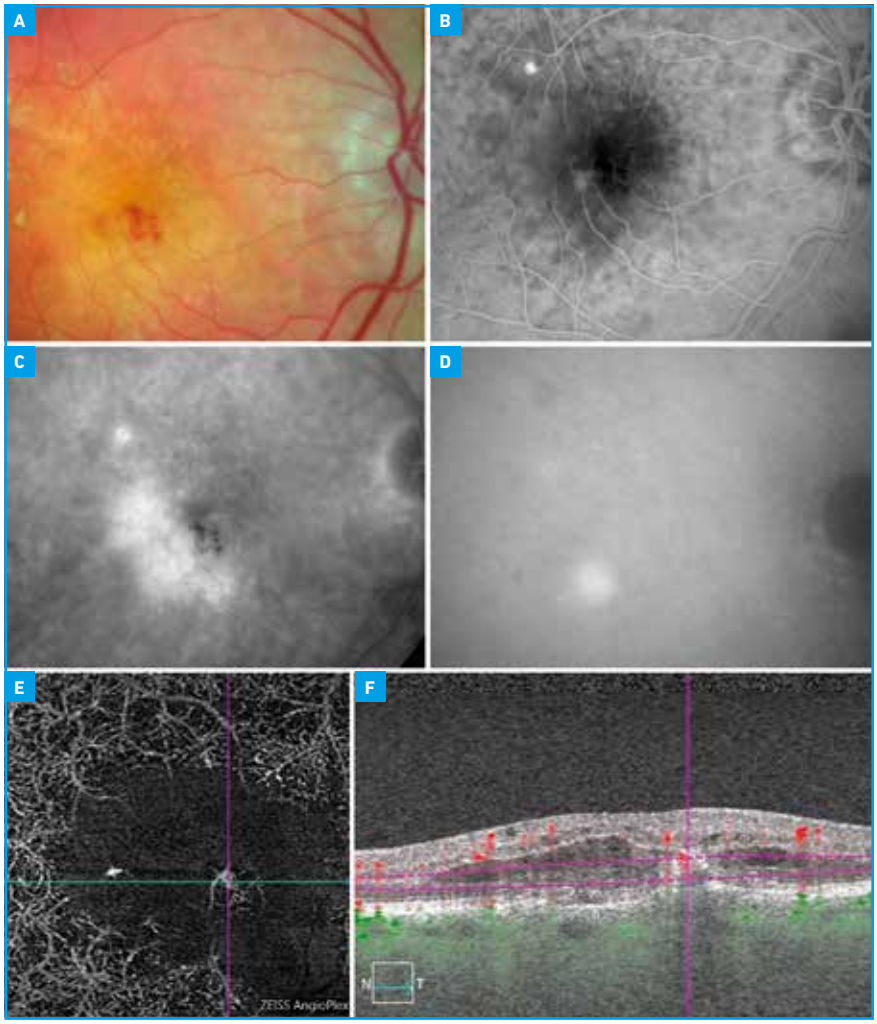

Fig. 3 : Néovaisseaux de type 3. **A :** cliché couleur montrant de petites hémorragies temporo-maculaires avec aspect œdémateux rétinien. **B et C :** angiographie à la fluorescéine : hyperfluorescence précoce avec diffusion inhomogène tardive du colorant. **D :** ICG : *hot spot* aux temps tardifs. **E et F :** OCT-angiographie : identification de flux anormal au niveau du plexus profond et de la rétine externe avec lignes de segmentation correspondantes.

Le signe du baiser (*kissing sign*) est présent dans ces formes évoluées avec contact entre l'épithélium pigmenté et les couches internes de la rétine. L'OCT-angiographie montre une prolifération néovasculaire dans la partie profonde de la rétine. Même si ces néovaisseaux semblent avoir leur origine au niveau du plexus capillaire profond, la prolifération et l'augmentation du flux sanguin entraînent un remodelage des vaisseaux rétiniens qui vont les alimenter et les drainer.

La réponse des néovaisseaux de type 3 aux anti-VEGF est habituellement rapide du fait de leur localisation intra-rétinienne et de leur petite taille, au moins aux stades initiaux. Le nombre d'injections est souvent moindre que pour les autres types de néovaisseaux, et ce d'autant plus que la lésion est traitée à un stade précoce. Le pronostic visuel est habituellement bon à court terme (1 à 2 ans), similaire à celui des autres types de néovaisseaux [4]. Cependant, le pronostic se dégrade à plus long terme en raison du développement de l'atrophie [13] qui survient dans près de 86 % des cas [17].

4. Vasculopathie polypoïdale choroïdienne

Considérée comme une forme frontière de DMLA ou apparentée aux néovaisseaux de type 1, la vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC) est

Revues générales

caractérisée par la présence d'un réseau vasculaire anormal sous-épithélial (*branching vascular network*) associé à des dilatations anévrysmales correspondant aux lésions polypoïdales.

En angiographie à la fluorescéine, on observe des diffusions inhomogènes tardives de colorant peu spécifiques.

L'ICG reste le *gold standard* pour le diagnostic de la VPC montrant, d'une part, le réseau vasculaire anormal aux temps précoces qui diffuse ensuite de façon inhomogène et, d'autre part, les lésions polypoïdales, lésions rondes hyperfluorescentes dès les temps précoces, qui peuvent persister aux temps tardifs ou montrer une atténuation de leur hyperfluorescence, réalisant alors un phénomène de *wash-out*.

Le SD-OCT met en évidence le réseau vasculaire anormal sous-épithélial comme un soulèvement irrégulier de l'épithélium pigmenté *double layer sign* à contenu hyperréflectif et les polypes comme des lésions arrondies sous-épithéliales très saillantes aux bords abrupts.

L'OCT-angiographie est très sensible pour montrer le réseau néovasculaire anormal mais moins pour mettre en évidence les polypes dont le flux est soit trop rapide, soit trop lent pour être détecté.

La VPC a un pronostic plus réservé car elle nécessite souvent beaucoup d'injections intravitréennes d'anti-VEGF pour contrôler l'exsudation. Le recours à la photothérapie dynamique à la vertéporfine en adjonction aux anti-VEGF peut aider à diminuer le nombre d'injections.

Conclusion

À la lumière de ces observations cliniques et après une analyse méthodique des néovaisseaux en imagerie multimodale pour en définir le phénotype, il est possible de prévoir la réponse au traitement et le pronostic visuel lors de la visite initiale d'un patient atteint de DMLA. Plus le patient est jeune, avec une bonne acuité visuelle initiale et des néovaisseaux de petite taille d'apparition récente, meilleur est le pronostic visuel.

En ce qui concerne le phénotype, les néovaisseaux de type 1 ont le meilleur pronostic sur le long terme car ils sont situés sous l'épithélium pigmentaire, avec moins de retentissement sur la rétine externe. L'exsudation associée à ces néovaisseaux est plus volontiers sous-rétinienne et mieux tolérée. Enfin, ces néovaisseaux sont moins sujets à développer de l'atrophie ou de la fibrose. En revanche, ce sont les néovaisseaux qui nécessitent le plus d'injections.

Ainsi, tous ces éléments pronostiques permettront d'opter pour la stratégie thérapeutique la plus adaptée au patient et de lui proposer un traitement parfaitement personnalisé. Le traitement sera alors débuté rapidement afin de garantir les meilleurs résultats fonctionnels.

POINTS **FORTS**

- L'âge élevé et l'acuité visuelle basse au diagnostic sont des éléments démographiques et fonctionnels de mauvais pronostic.
- Les néovaisseaux de type 1 ont le meilleur pronostic sur le long terme mais ils nécessitent plus d'injections que les autres phénotypes.
- Les néovaisseaux de type 2 exposent le plus à la survenue de fibrose.
- Les néovaisseaux de type 3 exposent le plus à la survenue d'atrophie.
- L'identification des facteurs pronostiques, et plus particulièrement le phénotype des néovaisseaux lors de la visite initiale, va aider à déterminer la stratégie thérapeutique optimale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol*, 2012;153:209-213.e202.
2. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC *et al.*; MARINA Study Group. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2007;114:246-252.
3. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K *et al.* Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol*, 2007;144:850-857.
4. Ying GS, Huang J, Maguire MG *et al.*; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2013;120:122-129.
5. Kim JH, Chang YS, Kim JW *et al.* Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for submacular hemorrhage from choroidal neovascularization. *Ophthalmology*, 2014; 121:926-935.
6. Finger RP, Wickremasinghe SS, Baird PN *et al.* Predictors of anti-VEGF treatment response in neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 2014;59:1-18.
7. Ashraf M, Souka A, Adelman RA. Age-related macular degeneration: using morphological predictors to modify current treatment protocols. *Acta Ophthalmol*, 2018;96:120-133.

8. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 2016;50:1-24.
9. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Deak GG *et al.* Pigment epithelial detachment followed by retinal cystoid degeneration leads to vision loss in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2015;122:822-832.
10. Mathew R, Richardson M, Sivaprasad S. Predictive value of spectral-domain optical coherence tomography features in assessment of visual prognosis in eyes with neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab. *Am J Ophthalmol*, 2013; 155:720-726, 726.e1.
11. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D *et al.* Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology*, 2020;127: 616-636.
12. Mrejen S, Jung JJ, Chen C *et al.* Long-Term Visual Outcomes for a Treat and Extend Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Regimen in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Clin Med*, 2015;4:1380-1402.
13. Mathis T, Holz FG, Sivaprasad S *et al.* Characterisation of macular neovascularisation subtypes in age-related macular degeneration to optimise treatment outcomes. *Eye (Lond)*, 2022.
14. Inoue M, Jung JJ, Balaratnasingam C *et al.*; COFT-1 Study Group. A Comparison Between Optical Coherence Tomography Angiography and Fluorescein Angiography for the Imaging of Type 1 Neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57: OCT314-23.
15. 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.
16. Chae B, Jung JJ, Mrejen S *et al.* Baseline predictors for good versus poor visual outcomes in the treatment of neovascular age-related macular degeneration with intravitreal anti-VEGF therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56:5040-5047.
17. Daniel E, Pan W, Ying GS *et al.* Development and Course of scars in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, 2018;125:1037-1046.
18. 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.

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