L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf dans la DMLA ?

T. DESMETTRE
Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.

Nous sommes peut-être dans une période charnière des traitements par voie intravitréenne : le faricimab, qui combine une action anti-VEGF et une action anti-angiopoïetine 2, est disponible depuis plusieurs mois dans notre pays, ce qui permet d'évaluer le médicament sur "nos patients", alors que l'aflibercept "à haute dose", 8 mg, récemment approuvé en Europe, ne sera disponible en France qu'à la fin de l'année 2024. Par ailleurs, le brolucizumab reste accessible pour des cas très spécifiques. Enfin, les traitements de l'atrophie géographique fondés sur les inhibiteurs du complément ont reçu un agrément aux États-Unis et au Royaume-Uni, mais pas dans l'Union européenne, ce qui illustre le débat sur l'efficacité et le service rendu aux patients de ces médicaments. Dans ce contexte, les nouveautés concernent surtout les conceptions sur la pathogénie de la DMLA, l'imagerie ou les marqueurs du pronostic.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) touche environ vingt millions de personnes aux États-Unis et 196 millions dans le monde. Elle est l'une des principales causes de basse vision chez les personnes âgées et devrait toucher environ 288 millions de personnes dans le monde d'ici à 2040 [1].

La présence de dépôts extracellulaires accumulés dans la rétine externe représente un élément important du développement de la maladie, entraînant finalement la dégénérescence des photorécepteurs et des cellules de l'épithélium pigmentaire [2]. Les stades avancés de la DMLA se caractérisent par une atrophie de la rétine externe et de l'épithélium pigmentaire (RORA pour *RPE and Outer Retinal Atrophy*), une **atrophie géographique**, ou par une néovascularisation – le cas échéant associée à une exsudation, **la DMLA néovasculaire** – éventuellement exsudative (***fig. 1***).

Aux stades intermédiaires de la maladie, les compléments alimentaires de

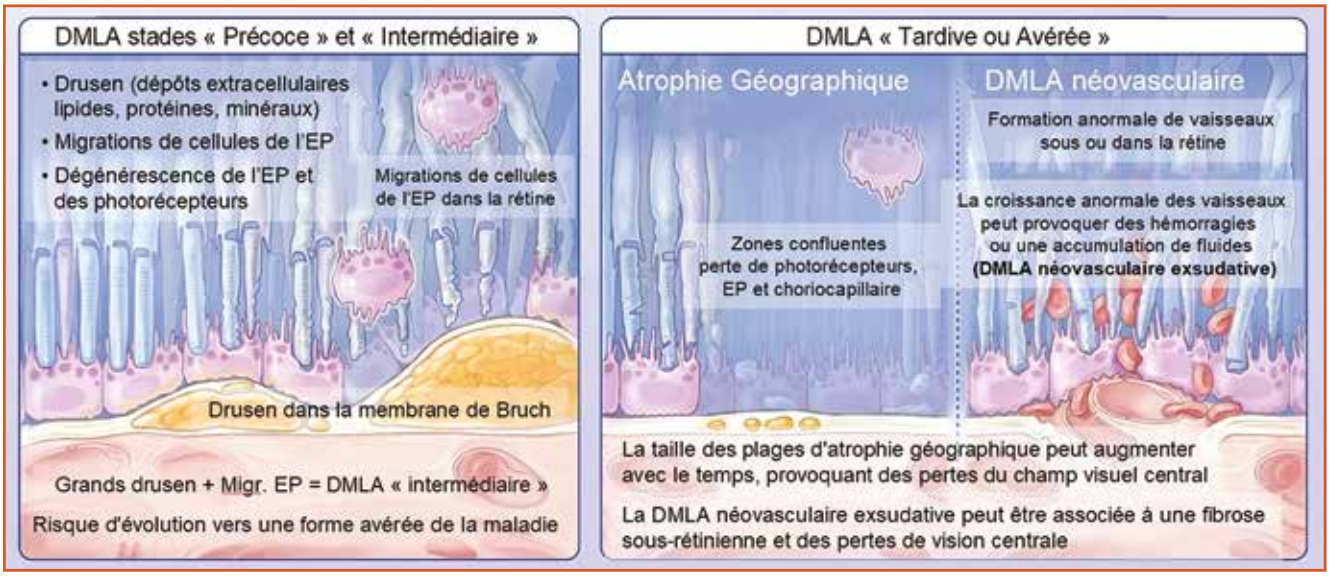

Fig. 1 : DMLA : caractéristiques cellulaires (d'après Fleckenstein, 2024).

L'Année ophtalmologique

type AREDS sont associés à une diminution de la probabilité de passage vers une forme évoluée de DMLA (20 % après cinq ans pour le groupe avec compléments contre 28 % pour ceux recevant un placebo). De même, dans le régime méditerranéen, les apports élevés en poisson des mers froides ont été associés à une diminution du risque d'évolution de la DMLA [5, 6].

Pour la DMLA néovasculaire exsudative, les traitements anti-VEGF ou anti-VEGF et anti-ang2 administrés par voie intravitréenne sont le traitement de première intention. Les traitements de l'atrophie géographique fondés sur les inhibiteurs du complément ont reçu un agrément aux États-Unis et au Royaume-Uni, mais pas dans l'Union européenne ce qui illustre le débat sur l'efficacité des molécules actuellement disponibles [7].

Formes précoces : quel retentissement fonctionnel ?

Devant un patient qui présente de simples drusen séreux, le discours habituel de l'ophtalmologiste se veut rassurant. On explique régulièrement que les drusen traduisent un défaut d'élimination du matériel des photorécepteurs qui s'accumulent sous l'épithélium pigmentaire à bonne distance des photorécepteurs, ce qui explique l'absence de conséquence sur l'acuité visuelle. Il n'est pas rare qu'à ce moment le patient signale quelques difficultés en vision mésopique, le "*besoin de davantage de lumière pour lire*" [8].

On relie habituellement ces difficultés fonctionnelles à la perte de bâtonnets périfovéaux aux stades précoces de la maladie [9], mais le retentissement fonctionnel des drusen reste relativement controversé dans la littérature. Un article publié par Reiter dans *Eye*, en mai 2023, analysait l'impact des drusen et des foyers hyperréflectifs intrarétiniens (HRF) sur la sensibilité rétinienne mésopique aux stades précoces de la DMLA [10].

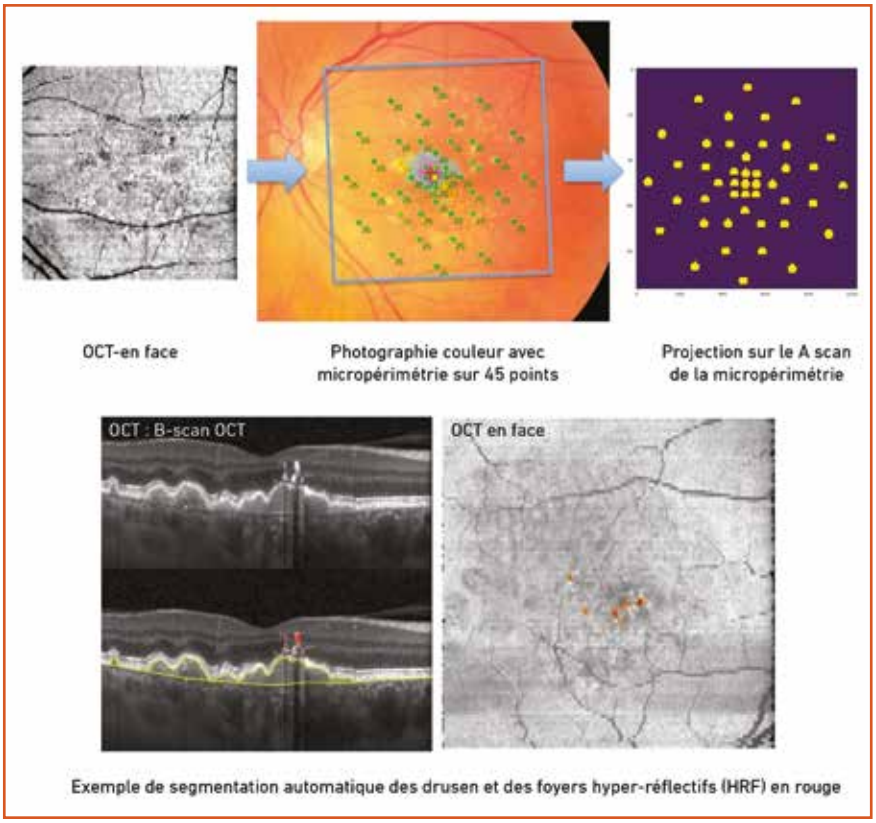

Fig. 2 : Correspondances entre la micropérimétrie et l'OCT (B-scan et en face) (d'après Reiter, 2023).

Les auteurs ont montré une corrélation directe entre le volume des drusen et la diminution de sensibilité des photorécepteurs sus-jacents dans les conditions mésopiques (***fig. 2***). La connexion des tests de micropérimètrie fonctionnelle avec l'imagerie OCT a permis de relier les aspects anatomiques aux aspects fonctionnels. L'étude de Reiter représente aussi un exemple de quantification des biomarqueurs de la DMLA assistée par l'intelligence artificielle (IA).

L'autofluorescence du futur ?

Les rétinographes actuels utilisent l'autofluorescence (AF) en bleu ou en vert. Ces clichés en autofluorescence font partie des "clichés sans préparation" de tout bilan d'imagerie multimodale. Ils apportent des informations sur l'épithélium pigmentaire (EP) à des niveaux très divers.

Sur ces clichés en AF la perte de cellules de l'EP est repérée sous la forme de zones sombres. L'accumulation de bisrétinoïdes dérivés du matériel des segments externes (SE) des photorécepteurs produit une augmentation progressive de l'autofluorescence du fond d'œil. Au contraire, l'altération du recyclage du matériel des SE des photorécepteurs est repérée sur la forme de dépôts sous rétiniens autofluorescents (DSA) avec accumulation des métabolites de ces SE (***fig. 3***). La présence de fluides sous-rétiniens vient parfois moduler la répartition de ces métabolites autofluorescents [1]. La sémiologie de l'autofluorescence repose sur la forme et la répartition du signal [11,12].

Nos rétinographes n'apportent cependant pas d'information sur le spectre de la fluorescence du fond d'œil. L'étude publiée par Bouaurel dans *IOVS*, en janvier 2024, ouvre la voie à une imagerie en

L'Année ophtalmologique

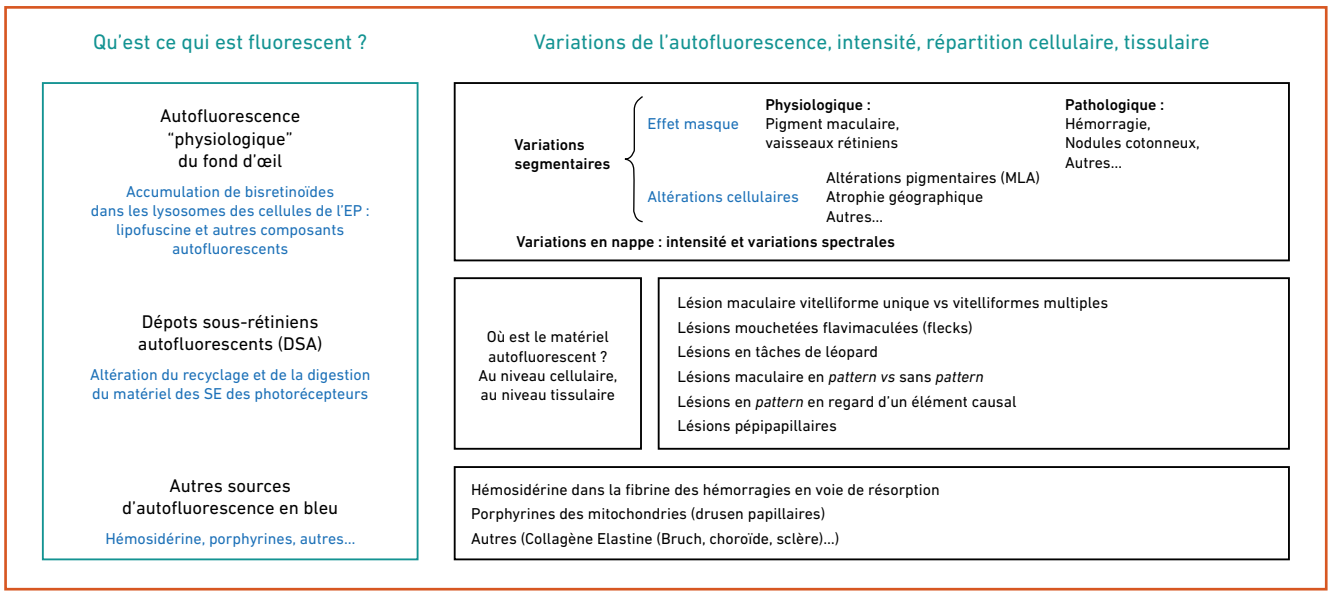

Fig. 3 : Tentative de schématisation des mécanismes de variations de l'autofluorescence du fond d'œil (d'après Curcio, Cohen, Spaide).

autofluorescence qui utiliserait l'analyse spectrale, apportant encore plus d'information sur l'état de santé de l'épithélium pigmentaire [13].

Les auteurs ont pu caractériser les spectres d'autofluorescence de cellules individuelles de l'EP sur des montages histologiques "à plats" de membrane de Bruch et EP de 22 yeux de donneurs humains, dont sept yeux atteints de DMLA (trois MLA ; une atrophie géographique ; trois DMLA néovasculaire) et 15 donneurs sans pathologie particulière.

Dans les yeux atteints de DMLA, les cellules de l'EP présentaient une grande variabilité en termes de taille, de charge en granules autofluorescentes et de forme. Les courbes spectrales des cellules de l'EP dans les yeux atteints de DMLA étaient systématiquement décalées vers le bleu de 10 nm (shift hypsochromique) par rapport à ce qui était observé dans les yeux sains.

Les auteurs montrent que chaque cellule de l'EP contient une variété d'organites et de granules avec des propriétés autofluorescentes distinctes qui peuvent être utiles en imagerie clinique. La majorité des granules concentrent de la lipofuscine et de la mélanolipofuscine avec une forte AF après excitation à la lumière bleue (488 nm), mais d'autres fluorophores interviennent également. Ces autres composants des granules sont probablement aussi des bisrétinoïdes dérivés du cycle visuel, mais beaucoup d'entre eux n'ont pas encore été décrits. Leurs longueurs d'onde d'excitation et d'émission permettent cependant de les caractériser.

On imagine l'intérêt d'un système qui utiliserait l'optique adaptative couplée à l'autofluorescence avec analyse spectrale permettant de détecter par exemple ce décalage vers les bleus de l'autofluorescence des patients atteints de MLA ou de DMLA.

Lipofuscine et pathogénie de la DMLA

Au début des années 2000, certains auteurs ont présenté l'A2E, un composant de la lipofuscine comme un élément essentiel de la pathogénie de la DMLA. Selon ces auteurs, la partie la plus énergétique du spectre lumineux est un facteur impliqué dans les effets néfastes de l'A2E sur les cellules de l'EP avec l'induction d'une apoptose de ces cellules [14,16]. Ces études ont par la suite généré une littérature abondante et ont été utilisées par l'industrie optique pour proposer des dispositifs filtrant la lumière bleue sur les lunettes comme sur les implants de chirurgie de la cataracte [17].

D'autres auteurs ont cependant montré que la répartition de l'A2E prédomine en périphérie et non dans la région fovéolaire [18] ce qui contraste avec la topographie des lésions de la DMLA. De la même manière dans l'étude de Bouaurel citée plus haut, la proportion de lipofuscine est apparue réduite en regard de la fovéa, de la périfovéa et de la proche périphérie par rapport aux yeux sains. Cette observation est cohérente avec les mesures d'autofluorescence quantitative réalisées par d'autres auteurs montrant une perte de l'intensité de l'AF dans la DMLA dite intermédiaire [19, 20].

Il semble que l'accumulation de la lipofuscine soit être influencée par la distribution des photorécepteurs : la concentration en lipofuscine était abondante dans les zones à forte densité de bâtonnets, alors que dans la fovéa riche

en cônes, la mélano- lipofuscine était le principal fluorophore [13]. Enfin, certains auteurs ont montré qu'à un âge avancé et au cours de l'évolution de maladies rétiniennes comme la DMLA, les cellules de l'EP ont tendance à perdre leurs granules de lipofuscine [21].

Plusieurs études réalisées par des auteurs différents contribuent donc à relativiser la théorie de l'équipe de Sparrow qui fait intervenir la lipofuscine dans la pathogénie de la DMLA.

Foci hyperréflectifs intrarétiniens et pronostic de la maladie

L'évaluation du pronostic visuel ou du pronostic évolutif des lésions de la DMLA a longtemps reposé sur l'examen en biomicroscopie ou sur l'examen de photographies du fond d'œil. L'amélioration des systèmes d'imagerie a ensuite permis d'identifier des lésions non accessibles à l'examen clinique, mais constituant des marqueurs évolutifs précoces de la maladie tels que les foci hyperréflectifs intrarétiniens (HRF) [22]. Le groupe d'experts en imagerie CAM (*Classification of Atrophy Meeting*) avait pu identifier des marqueurs évolutifs de la DMLA fondés sur les images d'OCT, en particulier le volume des drusen, la quantification des pseudodrusen réticulés et les HRF [23].

Une étude rétrospective publiée en 2023 montre la relation entre les foyers hyperréflectifs intrarétiniens et la fonction visuelle aux stades précoces de la DMLA [24]. Ces HRF représenteraient des cellules de l'EP altérées, progressivement détachées de la couche de l'EP. Ils traduisent donc une altération de l'EP qui expliquerait la dégénérescence des bâtonnets puis des cônes (***fig. 4***).

Dans cette étude, les patients du groupe HRF avaient une détérioration significative de l'acuité visuelle (en photopique comme en mésopique), de la sensibilité aux contrastes et de la micropérimétrie maculaire (MAIA), ce qui témoigne d'une altération des cônes.

Une étude similaire publiée il y a quelques années montrait que la présence de HRF était associée à un retard de l'adaptation à l'obscurité médiée par les bâtonnets [25]. Enfin, une étude japonaise publiée en mars 2023 confirme la présence des HRF chez les patients avec DMLA intermédiaire parmi les facteurs de risque d'évolution vers une atrophie géographique [26]. Dans la DMLA néovasculaire des auteurs ont montré que la présence de HRF était un facteur pronostique du résultat visuel [22] ou même du nombre d'injections intravitréennes nécessaire [27].

En tout état de cause, l'étude montre l'intérêt de repérer les foci hyperréflectifs sur les coupes d'OCT, en particulier au stade de DMLA intermédiaire. Ces HRF font discuter des éléments de la pathogénie de la maladie et constituent un biomarqueur traduisant une forme plus évoluée de la DMLA avec probablement un risque évolutif plus important.

Fig. 4 : En haut, foyer hyperréflectif attaché à l'épithélium pigmentaire rétinien (**flèche jaune**). En bas foyer ayant migré vers l'avant au niveau de la couche nucléaire interne (**tête de flèche bleue**) (d'après Liu, 2023).

Marqueurs de la réponse initiale aux anti-VEGF

Le traitement des néovaisseaux maculaires de la DMLA débute par une phase d'induction comportant trois ou quatre injections intravitréennes espacées d'un mois. La réponse à cette induction est un élément important du contrôle de l'activité néovasculaire et une réponse favorable à cette phase est associée à de meilleurs résultats visuels [28]. La plupart des ophtalmologistes adaptent le rythme des traitements ou même changent de molécule en fonction de la réponse anatomique à cette phase d'induction.

Une étude rétrospective réalisée sur un échantillon de 90 patients a permis d'identifier des marqueurs de réponse ou de moindre réponse à la phase d'induction par anti-VEGF [29]. Les patients ont été divisés en un groupe sans fluide résiduel sur les images d'OCT (groupe 1) et un groupe avec fluides résiduel (groupe 2). Les auteurs montrent qu'une choroïde initialement plus épaisse ainsi que la présence de boucles et d'une

L'Année ophtalmologique

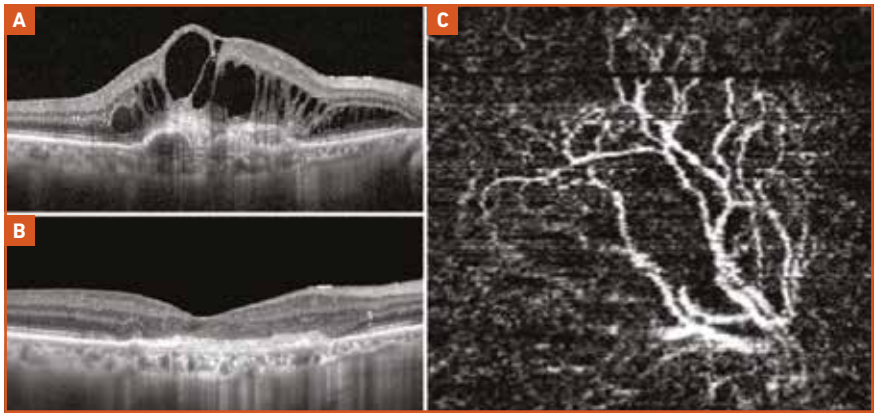

Fig. 5 : Images typiques d'un patient du groupe 1 (sans fluide résiduel après induction). (**A**) examen initial : coupe d'OCT horizontale montrant le soulèvement irrégulier de l'EP, un DSR et du matériel hyper réflectif (SHRM). (**B**) Coupe d'OCT horizontale du même patient à l'issue de la phase d'induction montrant la résorption complète du DSR. (**C**) OCT-angio initial montant le lacis néovasculaire en regard du soulèvement de l'EP. L'arborescence néovasculaire apparaît proéminente et l'on n'observe pas d'arcade vasculaire au pourtour du lacis ni de boucle néovasculaire (d'après Song, 2023).

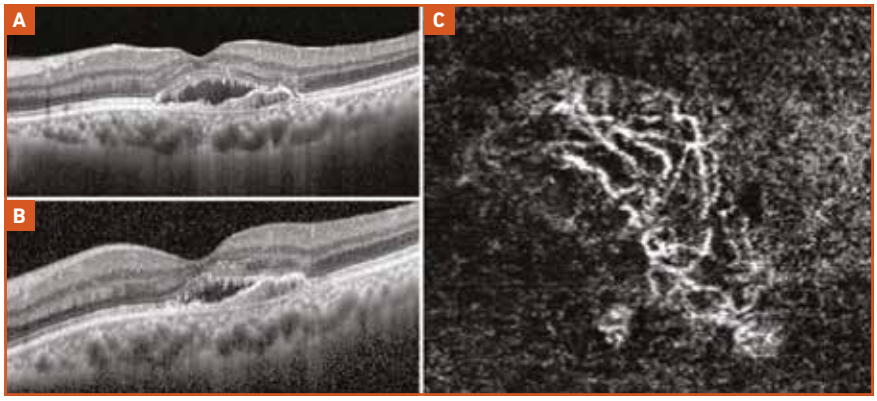

Fig. 6 : Images typiques d'un patient du groupe 2 (avec fluide résiduel après induction). (**A**) examen initial : coupe d'OCT horizontale montrant le soulèvement irrégulier de l'épithélium pigmentaire (EP) et le décollement séreux rétinien (DSR). (**B**) coupe d'OCT horizontale du même patient à l'issue de la phase d'induction montrant la persistance du DSR. (**C**). OCT-angio montrant le lacis néovasculaire en regard du soulèvement de l'EP. On remarque des boucles et des arcades vasculaires à la périphérie du lacis (d'après Song, 2023).

arcade périphérique sur l'OCT-angiographie sont des facteurs de réponse insuffisante à la phase d'induction (***fig. 5 et 6***).

En revanche, dans cette étude, les HRF ne semblent pas être des facteurs cruciaux de la réponse anatomique initiale. De même la taille initiale de la plage de néovascularisation ne semble pas être un facteur associé à la qualité de la réponse à la phase d'induction.

Les limites de l'étude sont la taille de l'échantillon étudié relativement faible et le caractère uniquement anatomique du critère de jugement. Cependant, il sera intéressant à l'avenir de discuter les mécanismes associés à la présence de boucles vasculaires et d'arcades au pourtour du lacis néovasculaire. Ces éléments peuvent traduire une certaine maturation des vaisseaux avec une durée d'évolution initiale plus longue.

Intelligence artificielle et suivi de l'atrophie géographique

Depuis plusieurs années, l'équipe du Pr Ursula Schmidt-Erfurth, à Vienne (Autriche), a développé un service d'analyse des images (Ophthalmic Image Analysis [OPTIMA]) associé à un laboratoire élaborant des applications de l'intelligence artificielle pour la rétine (CD AIR) [30]. Une série de publications montre les possibilités d'utilisation de l'intelligence artificielle (AI) pour optimiser et même automatiser l'analyse des images d'OCT des patients avec différentes formes de la DMLA [31].

À l'avenir, l'avènement de nouveaux traitements permettant une prise en charge de l'Atrophie géographique (AG) pourrait mécaniquement majorer le nombre des patients nécessitant une analyse des images. Actuellement, l'évaluation de l'AG se fait "manuellement" par des experts en imagerie rétinienne. Le processus peut être relativement long et surtout sujet à une certaine variabilité d'interprétation entre différents experts. L'utilisation de méthodes automatisées basées sur l'intelligence artificielle et l'apprentissage automatique offre de nouvelles perspectives.

Dans un article publié fin avril 2023, les chercheurs de l'Université de Vienne montrent l'intérêt d'un algorithme spécifique basé sur les images d'OCT pour détecter, quantifier et suivre les lésions d'atrophie géographique [32]. L'algorithme permet de segmenter une zone topographique 2D de l'AG sur la base d'un volume d'OCT en 3D. La comparaison des images au cours du temps permet d'évaluer la progression de l'AG. La validation interne de l'algorithme a été réalisée à partir des images de 100 patients atteints d'AG et recevant des soins habituels à l'Université médicale de Vienne (***fig. 7***).

Les mesures obtenues par l'algorithme automatisé étaient en corrélation étroite avec celles de l'évaluation manuelle. Les auteurs soulignent que l'utilisation de l'OCT automatisé a également permis d'améliorer l'efficacité du suivi.

Un autre volet des travaux de l'équipe de Vienne concerne les corrélations entre l'imagerie (la structure) et les per-

L'Année ophtalmologique

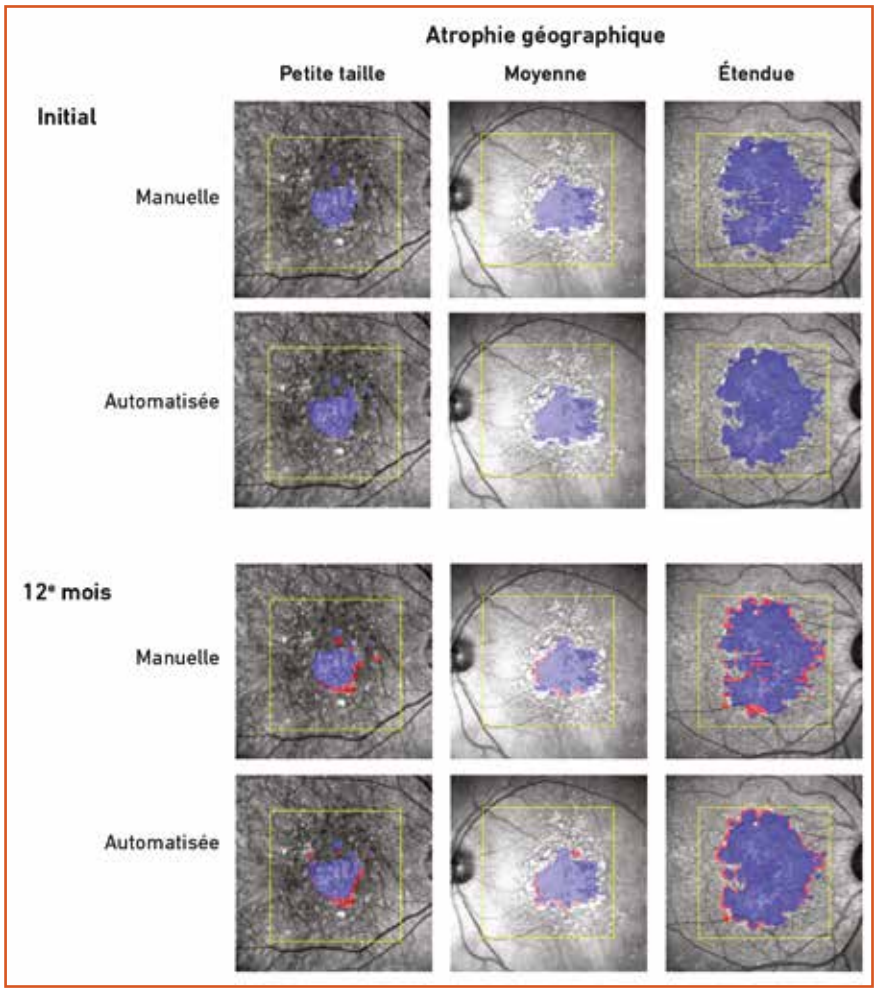

Fig. 7 : Exemple de segmentation en OCT en face pour une atrophie géographique de petite taille, de taille moyenne, de grande taille (respectivement colonnes à gauche, au milieu et à droite). **En haut :** lors de l'examen initial, **en bas :** à 12 mois, on compare la segmentation manuelle et la segmentation automatisée.

formances visuelles (la fonction) [33]. Lors du dernier congrès de l'Arvo, le Pr Schmidt-Erfurth montrait que la perte de l'intégrité des photorécepteurs en imagerie précède celle des cellules de l'épithélium pigmentaire. La maladie débute par des lésions de l'épithélium pigmentaire, mais l'altération des photorécepteurs est précoce en raison de la fragilité relative de ces cellules [34]. Cette altération des photorécepteurs peut être repérée aux bords des plages d'AG avec l'OCT [6]. L'analyse de cette zone de jonction s'est révélée être un indicateur précoce de la progression de la maladie, ce qui contribue à l'intérêt du traitement automatisé des images d'OCT.

Atrophie géographique : faut-il encore aborder la notion d'un traitement ?

Deux médicaments inhibiteurs du complément, le pegcetacoplan (Apellis Pharmaceuticals, Waltham, MA) inhibant le C3 et l'avacincaptad pegol (Zimura, Iveric Bio, Cranbury, NJ) inhibant le C5 ont pu démontrer des résultats significatifs sur des critères d'imagerie permettant la commercialisation du pegcetacoplan aux États-Unis. Pourtant, un article publié par Spaide et Vavvas à la fin de l'année 2023 relativise beaucoup l'intérêt du traitement, montrant qu'aucun résultat fonctionnel n'a été objectivé ni à deux ans pour le pegcetacoplan ni à 1 an pour l'avacincaptad pegol [7]. En outre les deux médicaments ont augmenté le risque de néovascularisation maculaire. Le prix du pegcetacoplan a par ailleurs fait l'objet d'un article publié par Patel avec une évaluation du prix du mm² d'épithélium pigmentaire épargné grâce au traitement [35]. L'article de Spaide a fait l'objet d'un commentaire un peu âpre par Caroline Baumal (consultante chez Appellis), auquel Spaide a répondu point par point, relativisant beaucoup le service rendu aux patients.

Pour mémoire, le pegcetacoplan a été évalué dans deux études de phase 3, DERBY et OAKS, auxquelles ont participé respectivement 637 et 621 patients. Après 12 mois de suivi, l'étude OAKS a montré une réduction statistiquement significative de l'expansion de l'Atrophie géographique à 12 mois, alors que l'étude DERBY ne l'a pas montrée. Le suivi à 24 mois a montré que l'évolution de la taille de l'atrophie était plus lente dans le groupe traité mensuellement et dans le groupe traité tous les deux mois que chez les patients du groupe témoin. La meilleure acuité visuelle corrigée, la vitesse de lecture maximale, l'indice d'indépendance fonctionnelle de la lecture et les sensibilités moyennes des seuils de microperimétrie (OAKS uniquement) n'ont pas montré de différences statistiquement significatives entre les différents groupes de l'étude. En d'autres termes, aucun bénéfice fonctionnel n'a été observé chez les patients traités. Aucune mesure de la qualité de vie n'a été mentionnée, alors qu'il s'agissait d'un critère d'évaluation de l'étude.

L'avacincaptad pegol a lui été évalué dans deux études randomisées GATHER1 et GATHER2 et a montré une réduction statistiquement significative de l'expansion des zones d'atrophie mesurées en autofluorescence à 12 mois. Là également les patients des groupes de traitement n'ont pas montré de différence par rapport au groupe témoin en ce qui concerne l'acuité visuelle la mieux

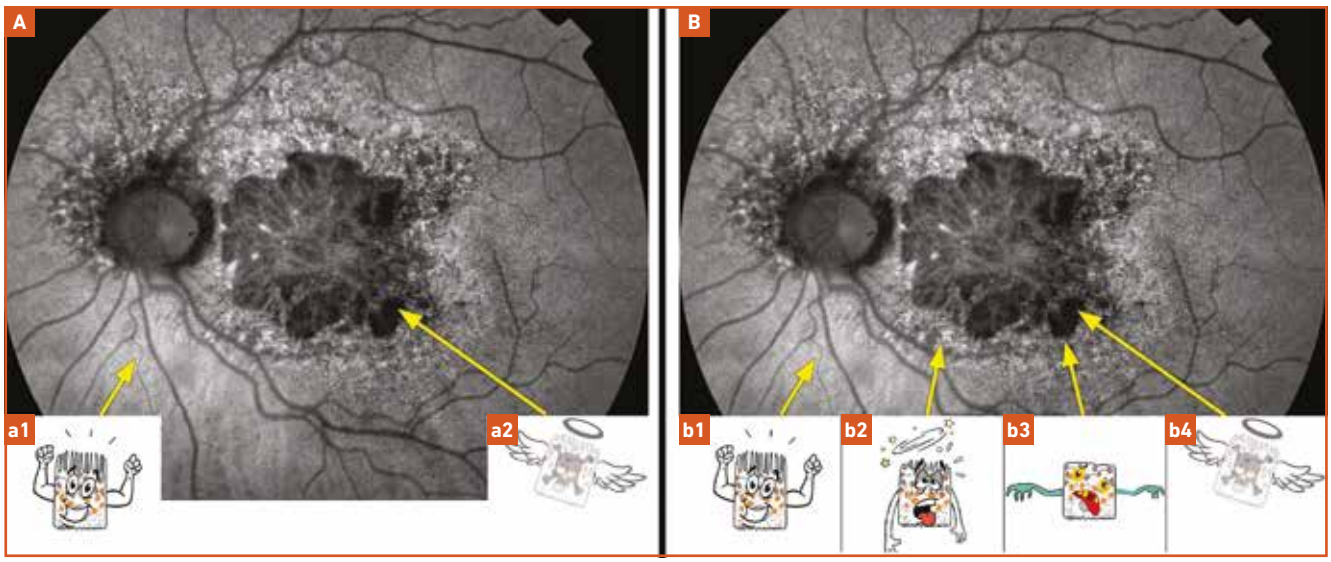

Fig. 8. A : "l'atrophie géographique pour les nuls". Les cellules de l'épithélium pigmentaire (EP) vivantes (**a1**) contiennent de la lipofuscine et produisent une autofluorescence. La mort de cellules de l'EP (**a2**) est associée à une absence d'autofluorescence. Les photorécepteurs en regard des cellules de l'EP mortes ont une altération rapide de leurs fonctions. Cette représentation simple peut conduire à l'hypothèse que tout moyen de prévenir la disparition des cellules de l'EP et maintenir l'autofluorescence est une bonne chose. **B :** "Atrophie géographique niveau avancé". Aux bords des plages d'atrophie géographique les coupes histologiques montrent des cellules de l'EP dysmorphiques (**b2**) et même proches de la sénescence (cellules "zombies" **b3**). Ces cellules, qui sont vivantes dans le sens où elles maintiennent des processus métaboliques et contiennent du pigment et de la lipofuscine (et sont donc autofluorescentes), ont perdu leurs fonctions. Le système immunitaire, et en particulier le système du complément, maintient l'homéostasie rétinienne en éliminant ces cellules zombies. L'inhibition du système du complément peut réduire la capacité à éliminer les cellules endommagées, ce qui se traduit par une moindre perte du signal autofluorescent au fil du temps, sans avantages fonctionnels pour le patient. Ces cellules zombies sécrètent également du VEGF et d'autres cytokines. On pourrait ainsi expliquer l'augmentation de la néovascularisation maculaire chez les patients traités par inhibition du complément (d'après Spaide 2023).

corrigée ou l'acuité visuelle à faible luminance, les seuls résultats fonctionnels mentionnés.

Spaide propose d'imaginer la situation suivante. Un laboratoire pharmaceutique A crée un médicament. Après une étude de 12 ou 24 mois, il s'avère que le médicament testé n'apporte pas de bénéfice fonctionnel. Un laboratoire B crée un autre médicament et, après une étude de 12 ou 24 mois, détermine que le médicament testé n'apporte pas de bénéfice fonctionnel, mais qu'un critère d'imagerie permet de montrer une différence légère, mais statistiquement significative. Les deux laboratoires demandent un agrément aux autorités de santé. L'auteur imagine le rejet de l'agrément pour le laboratoire A et la possibilité d'un agrément pour l'autre. L'évolution d'un critère d'imagerie n'est pas nécessairement en corrélation positive avec des paramètres fonctionnels cliniquement significatifs. Par exemple, la réduction des drusen après photobiomodulation n'est pas obligatoirement associée à une amélioration pronostique des patients DMLA [36]. Un critère d'imagerie ne peut être utilisé en tant que "*surrogate*", dans une étude, qu'une fois validé par une corrélation positive avec un critère d'évaluation fonctionnel. La ***figure 8***, reprise de l'article de Spaide, illustre les hypothèses d'association entre l'autofluorescence et les performances visuelles.

L'absence de bénéfice fonctionnel à deux ans des inhibiteurs du complément malgré la moindre progression des plages d'atrophie pourrait faire discuter un bénéfice fonctionnel qui n'apparaîtrait qu'après un délai plus long. Spaide rappelle qu'il s'agit de patients âgés pour lesquels on conçoit qu'ils aient une certaine difficulté à envisager un traitement contraignant à caractère préventif pour un avenir lointain. Le fardeau représenté par les injections intravitréennes mensuelles ou bimestrielles explique peut-être que près de 40 % des patients recrutés pour le bras mensuel traité par pegcetacoplan n'ont pas terminé l'étude.

Spaide conclut cet article en rappelant qu'en tant que médecins, nous avons la responsabilité de fournir des soins efficaces fondés sur des preuves, tout en exprimant de la compassion et de l'empathie. Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'envisager un avenir meilleur pour nos patients avec les thérapies actuelles à base d'inhibiteurs du complément pour l'atrophie géographique. Jusqu'à ce que de meilleures données soient disponibles, nous devons donc appliquer rationnellement les connaissances médicales et ne pas colporter de faux espoirs.

Conclusion

Comme énoncé plus haut, ce "*quoi de neuf ?*" discute davantage les aspects de pathogénie, d'imagerie et de pronostic de la DMLA que les aspects thérapeutiques

L'Année ophtalmologique

parce que l'actualité sur les nouveaux traitements de la DMLA néovasculaire a été discutée l'année précédente, que les prochaines nouveautés seront discutées l'année suivante et que le traitement de l'atrophie géographique reste encore décevant. En revanche, l'évolution des idées sur la pathogénie de la DMLA est un domaine passionnant et les notions sur les facteurs pronostiques de la maladie seront utiles à tous.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rein DB, Wittenborn JS, Burke-Conte Z *et al.* Prevalence of age-related macular degeneration in the us in 2019. *JAMA ophthalmology*, 2022;140:1202-1208.
2. Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH *et al.* Age-related macular degeneration. *Nature reviews Disease primers*, 2021;7:31.
3. Age-Related eye disease study 2 research g. lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the age-related eye disease study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*, 2013;309:2005-2015.
4. Age-Related eye disease study research G. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Archives of ophthalmology*, 2001;119:1417-1436.
5. Agron E, Mares J, Chew EY *et al.* Adherence to a mediterranean diet and geographic atrophy enlargement rate: age-related eye disease study 2 report 29. *Ophthalmology Retina*, 2022;6:762-770.
6. de Koning-Backus APM, Buitendijk GHS, Kiefte-de Jong JC *et al.* Intake of vegetables, fruit, and fish is beneficial for age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology*, 2019;198:70-79.
7. Spaide RF, Vavvas DG. Complement inhibition for geographic atrophy: review of salient functional outcomes and perspective. *Retina*, 2023;43:1064-1069.
8. Steinmetz RL, Haimovici R, Jubb C *et al.* Symptomatic abnormalities of dark adaptation in patients with age-related Bruch's membrane change. *The British journal of ophthalmology*, 1993;77:549-554.
9. Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*, 1996;37:1236-1249.
10. Reiter GS, Bogunovic H, Schlanitz F *et al.* Point-to-point associations of drusen and hyperreflective foci volumes with retinal sensitivity in non-exudative age-related macular degeneration. *Eye*, 2023;37:3582-3588.
11. Cohen SY, Chowers I, Nghiem-Buffet S *et al.* Subretinal autofluorescent deposits: A review and proposal for clinical classification. *Survey of ophthalmology*. 2023;68:1050-1070.
12. Spaide R. Autofluorescence from the outer retina and subretinal space: hypothesis and review. *Retina*, 2008;28:5-35.
13. Bourauel L, Vaisband M, von der Emde L *et al.* Spectral analysis of human retinal pigment epithelium cells in healthy and AMD eyes. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2024;65:10.
14. Schutt F, Davies S, Kopitz J *et al.* Photodamage to human RPE cells by A2-E, a retinoid component of lipofuscin. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2000;41:2303-2308.
15. Sparrow JR, Cai B. Blue light-induced apoptosis of A2E-containing RPE: involvement of caspase-3 and protection by Bcl-2. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2001;42:1356-1362.
16. Sparrow JR, Fishkin N, Zhou J *et al.* A2E, a byproduct of the visual cycle. Vision research, 2003;43:2983-2890.
17. Desmettre T, Baillif S, Mathis T *et al.* Lumière bleue et implants intraoculaires : croyances et réalités. *Journal français d'ophtalmologie*. 2024;47:104043.
18. Kotnala A, Senthilkumari S, Wu G *et al.* Retinal pigment epithelium in human donor eyes contains higher levels of bisretinoids including A2E in periphery than macula. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2022;63:6.
19. Gliem M, Muller PL, Finger RP *et al.* Quantitative fundus autofluorescence in early and intermediate age-related macular degeneration. *JAMA ophthalmology*, 2016;134:817-824.
20. von der Emde L, Guymer RH, Pfau M *et al.* Natural history of quantitative autofluorescence in intermediate age-related macular degeneration. *Retina*, 2021;41:694-700.
21. Ach T, Tolstik E, Messinger JD *et al.* Lipofuscin redistribution and loss accompanied by cytoskeletal stress in retinal pigment epithelium of eyes with age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2015;56:3242-3252.
22. Lee H, Ji B, Chung H *et al.* Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after anti-vegf treatment in neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*, 2016;36:465-475.
23. Nassisi M, Lei J, Abdelfattah NS *et al.* OCT risk factors for development of late age-related macular degeneration in the fellow eyes of patients enrolled in the HARBOR study. *Ophthalmology*, 2019;126:1667-1674.
24. Liu TYA, Wang J, Csaky KG. Correlation between hyperreflective foci and visual function testing in eyes with intermediate age-related macular degeneration. *International journal of retina and vitreous*, 2023;9:24.
25. Echols BS, Clark ME, Swain TA *et al.* Hyperreflective foci and specks are associated with delayed rod-mediated dark adaptation in nonneovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology Retina*, 2020;4:1059-1068.
26. Hirabayashi K, Yu HJ, Wakatsuki Y *et al.* OCT risk factors for development of atrophy in eyes with intermediate age-related macular degeneration. *Ophthalmology Retina*, 2023;7:253-260.
27. Hsia Y, Yang CH, Hsieh YT *et al.* Hyperreflective foci in predicting the treatment outcome of antivascular endothelial growth factor in neovascular age-related macular degeneration. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 2020;258:273-280.
28. Singer MA, Awh CC, Sadda S *et al.* HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2012;119:1175-1183.
29. Song YY, Jun JH, Kim JT *et al.* Characteristics of age-related macular degeneration showing a poor response to three loading doses of anti-vascular endothelial growth factor. *Retina*, 2023;43:8-15.
30. https://www.meduniwien.ac.at/web/en/forschung/forschungsprojekte/christian-doppler-labors/christian-doppler-laboratory-for-artificial-intelligence-in-retina/ 2024.
31. Vogl WD, Riedl S, mai J *et al.* Predicting topographic disease progression and

treatment response of pegcetacoplan in geographic atrophy quantified by deep learning. *Ophthalmology Retina*, 2023;7:4-13.

32. Mai J, Lachinov D, Riedl S *et al.* Clinical validation for automated geographic atrophy monitoring on OCT under complement inhibitory treatment. *Scientific reports*, 2023;13:7028.
33. Seebock P, Vogl WD, Waldstein SM *et al.* Linking function and structure with resensnet: Predicting retinal sensitivity from oct using deep learning. *Ophthalmology Retina*, 2022;6:501-511.
34. Schmidt-Erfurth U, Mai J, Reiter G *et al.* Therapeutic effect of pegcetacoplan on retinal pigment epithelium (RPE) and photoreceptor (PR) integrity in geographic atrophy (GA) in the phase III OAKS and DERBY trials. *IOVS*, 2023;43(Arvo):E-Abstract #919.
35. Patel NA, Al-Khersan H, Yannuzzi NA *et al.* A Cost-Effectiveness analysis of pegcetacoplan for the treatment of geographic atrophy. *Ophthalmology Retina*, 2024;8:25-31.
36. Fantaguzzi F, Tombolini B, Servillo A *et al.* Shedding light on photobiomodulation therapy for age-related macular degeneration: A narrative review. *Ophthalmology and therapy*, 2023;12:2903-2915.

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