

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA) ?



T. DESMETTRE

Centre de Rétine Médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.

La pathogénie de la maladie, l'imagerie, les modalités de traitements et les perspectives d'avenir restent, comme souvent, les principaux domaines d'avancées en matière de DMLA. Nous reprenons ici les éléments publiés qui nous ont semblé importants concernant les aspects diagnostiques et thérapeutiques de la DMLA.

Pathogénies de la DMLA

La place de la DMLA parmi les rétino-pathies peut être considérée en fonction des facteurs génétiques et environnementaux qui sont impliqués. On sépare habituellement les rétino-pathies monogénétiques non syndromiques associées à une mutation rare et un phénotype caractéristique qui survient tôt au cours de l'existence (amaurose congénitale de Leber, rétinites pigmentaires...). Pour ces

pathologies, l'âge du début de la symptomatologie et le rythme d'évolution sont principalement liés aux facteurs génétiques et la maladie reste limitée au globe oculaire. D'autres rétino-pathies monogénétiques entrent dans le cadre d'une expression syndromique impliquant plusieurs organes ayant par exemple en commun une lignée cellulaire et leur expression implique une surdité, une polydactylie, des anomalies rénales ou

métaboliques associées aux manifestations rétinienne (MIDD (*Maternally inherited diabetes and deafness*), syndrome d'Usher, syndromes de Bardet Biedl...). Par contraste, la DMLA constitue une rétino-pathie complexe avec un début relativement tardif au cours de la vie. Elle est associée à une combinaison de variants génétiques rares dans le contexte de facteurs environnementaux complexes (*fig. 1*).

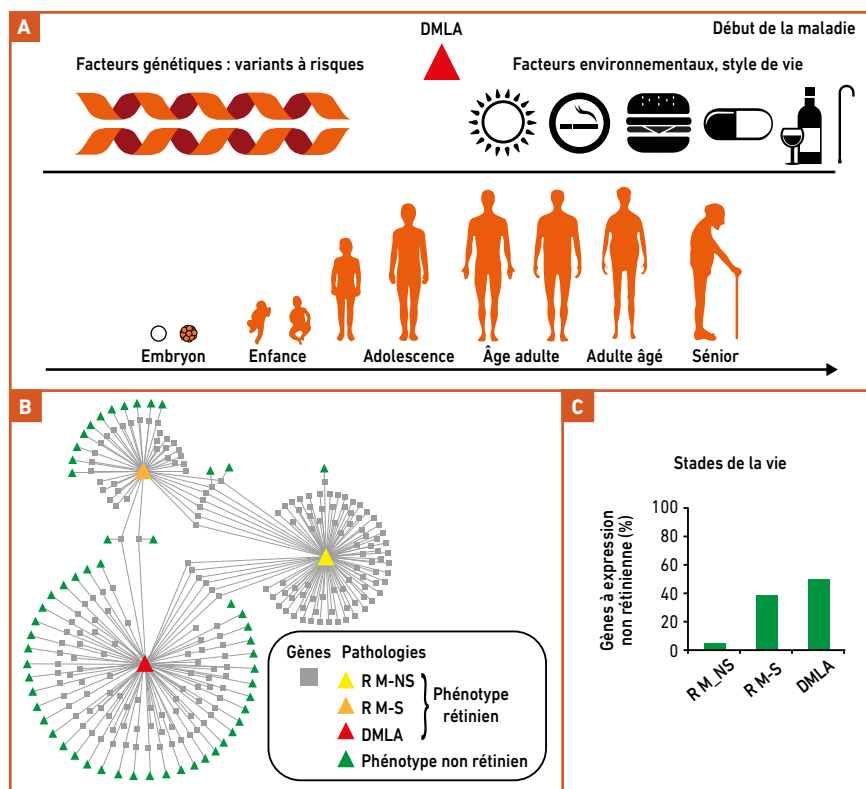


Fig. 1A : Les rétino-pathies monogénétiques non-syndromiques (R M-NS) et syndromiques (R M-S) sont principalement liées à une mutation génétique rare. Les rétino-pathies complexes telles que la DMLA (et ses formes frontalières) ont une expression survenant plus tardivement dans la vie. Ces pathologies sont associées à une combinaison de variants génétiques rares dans le contexte de facteurs environnementaux complexes. **B :** Un réseau de 208 gènes est associé à ces 3 types de rétino-pathies. Certains gènes interviennent de façon commune dans les rétino-pathies monogénétiques syndromiques, non syndromiques et dans la DMLA. **C :** Pourcentages de gènes à expression non rétinienne qui sont impliqués dans ces rétino-pathies (d'après Kiel C et al. *Sci Rep*, 2017;7:41835).

L'Année ophtalmologique

Depuis quelques années, les bases moléculaires des rétinopathies monogénétiques ont été largement démontrées [1]. Des approches expérimentales ont été utilisées pour identifier les composants moléculaires, leur modulation et leur agencement en cascades de signalisation et leurs interactions. La connexion de ces cascades aux fonctions physiologique et aux mécanismes pathologiques dans la rétine a été établie pour la plupart des gènes [2]. De même, pour la DMLA, des mécanismes pathogéniques ont été établis pour certains variants génétiques à risque. Ces gènes participent à des cascades qui ont un rôle déterminé au niveau de certains compartiments de la rétine (les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien, la membrane de Bruch, la matrice extracellulaire), ou au niveau de la voie du complément ou du métabolisme lipidique. Comme illustré sur la **figure 1**, les protéines associées à des pathologies peuvent avoir des voies communes à plusieurs cascades [3]. Une meilleure compréhension de la pathogénie de la maladie peut orienter vers de nouvelles cibles pour le développement de médicaments. La connaissance des mécanismes de biologie moléculaire a été à la base des pistes thérapeutiques utilisant la thérapie génique oculaire, l'utilisation d'inhibiteurs métaboliques ou d'oligonucléotides ciblant le VEGF et d'autres cytokines impliquées dans la pathogénie des néovaisseaux [4].

Prévention, facteurs pronostiques

Une meilleure connaissance de la pathogénie de la DMLA permet de mieux envisager les facteurs pronostiques de la maladie, au stade de simple maculopathie liée à l'âge (MLA) comme au stade d'une DMLA avérée.

Au milieu des années 2000, le risque d'évolution de la MLA vers une complication néovasculaire avait bien été quantifié par Ferris avec les rapports 17 et 18 de l'étude AREDS [5]. Les pourcentages

de risque de néovascularisation à 5 ans selon la présence de drusen séreux et/ou de migration pigmentaire ont été largement repris dans la littérature ophtalmologique. On peut rappeler ici l'intérêt du modèle de Klein qui relativisait l'apport des éléments génétiques par rapport aux éléments cliniques [6,7]. Ces éléments ont cependant l'intérêt ou l'avantage d'être statistiques et de s'adresser à un groupe d'individus plus qu'à un patient donné.

Schmidt-Erfurth a récemment repris les éléments cliniques qui constituent un risque supplémentaire de complication néovasculaire chez un patient présentant une MLA (**tableau I**) [8].

Lors de la consultation, au décours d'un OCT comparatif la présence de l'un de ces éléments motivera autosurveillance particulière ou pour un examen de contrôle rapproché (**fig. 2**).

Au stade de néovascularisation, Waldstein et Schmidt-Erfurth avaient déjà insisté en 2016 sur le risque pronostique associé à l'œdème intrarétinien, l'absence de risque particulier associé au DSR et la difficulté à associer un pronostic à la présence d'un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) [9]. L'article de la même équipe récemment publié dans *Eye* montre l'intérêt d'une automatisation de l'analyse des coupes d'OCT pour préciser le pronostic visuel des patients présentant des néovaisseaux choroïdiens [8] (**tableau II**).

Comme l'avaient aussi montré ces auteurs, une acuité visuelle initiale basse fait espérer un meilleur gain visuel mais une acuité initiale conservée, même si elle ne permet

Majoration du volume des drusen
Régression focale des drusen
Altération de la membrane limitante externe et/ou de la zone ellipsoïde
Présence de pseudodrusen réticulés
Présence d'un DEP focal

Tableau I : Éléments faisant craindre un risque imminent de néovascularisation chez un patient au stade de MLA (d'après Schmidt-Erfurth et al. *Eye*, 2017; 31:26-44).

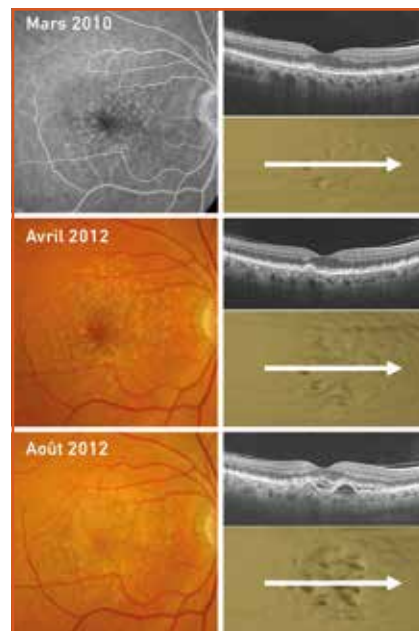


Fig. 2 : Survenue de néovaisseaux au niveau du second œil d'une patiente. En haut, en mars 2010 l'aspect est celui de quelques drusen séreux et miliaires. En avril 2012, on remarque une majoration minimale du volume des drusen. En bas, en août, la majoration du volume des drusen est plus importante associée à un soulèvement focal de l'épithélium pigmentaire. La présence d'un décollement séreux rétinien (DSR) et de matériel exsudatif traduit la présence de néovaisseaux choroïdiens (clichés T.D.).

Œdème intrarétinien	Pronostic visuel péjoratif
DSR	Facteur neutre ou paradoxalement associé à un pronostic favorable
DEP	Pas de conséquence sur le pronostic visuel, sauf si associé à un œdème rétinien
Fibrose intra ou sous rétinienne	Pronostic visuel péjoratif avec un caractère irréversible

Tableau II : Facteurs pronostiques visuels des éléments repérés en OCT. La présence d'un DSR pourrait être associée à un effet protecteur sur l'épithélium pigmentaire (d'après Schmidt-Erfurth et al. *Eye*, 2017;31:26-44).

que de faibles gains permet d'espérer un meilleur niveau final. C'est bien sûr une notion importante à expliquer au patient lors de la consultation initiale.

Le pronostic des formes atrophiques de la DMLA reste encore particulièrement difficile à déterminer. Une revue récente de la littérature montrait de grandes disparités à propos de la simple définition de l'atrophie géographique [10]. Le terme correspond à l'identification de "plages" d'atrophie mais aucun consensus n'a jusqu'ici été établi pour la taille minimale de ces plages. Le terme ne permet pas de définir le degré d'extension des lésions de la rétine externe vers l'épithélium pigmentaire et vers la choriocapillaire, ce qui complique une éventuelle comparaison entre des patients. Enfin, certains patients ont des pertes de photorécepteurs et de cellules de l'épithélium pigmentaire à caractère diffus sans que l'on identifie de plage d'atrophie. Aucun consensus ne permet actuellement de déterminer si ces patients entrent dans le cadre d'une atrophie géographique. En 2007, sur la base de clichés en autofluorescence, Holz avait défini des aspects typiques associés à différents potentiels évolutifs [11]. Cette classification reste utilisée mais l'amélioration de la résolution de l'OCT tend à la faire remplacer par l'imagerie en OCT-B ou en OCT-en face [8]. L'OCT permet en effet d'évaluer la taille des plages d'atrophie au niveau de l'épithélium pigmentaire mais aussi d'évaluer le degré d'altération des différentes couches chorioretiniennes.

■ Imagerie

1. OCT-angio

L'OCT-angio peut être considérée comme une technique d'imagerie non invasive qui permet de visualiser le flux des néovaisseaux choroïdiens de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA). Il est rapidement apparu que l'OCT-angio n'est pas une "angiographie sans injection" comme voudraient la vendre les commerciaux de certains fabricants de matériel. De la même manière, l'OCT-angio ne remplace pas l'angiographie à la fluorescéine parce que les images de flux qui sont observées

apportent des informations relativement différentes de celles de l'angiographie à la fluorescéine [12]. Par ailleurs, même si la technique d'examen est en plein essor, l'interprétation des images reste difficile en raison de son caractère novateur et en raison de la persistance d'artefacts encore nombreux [13].

Si l'on réalise actuellement moins d'angiographies à la fluorescéine c'est surtout depuis l'amélioration de la résolution de l'OCT-B avec le passage au *spectral-domain* au début des années 2010 et aussi parce que depuis la disponibilité des anti-VEGF, les informations apportées en OCT-B (sur les conséquences des néovaisseaux choroïdiens par exemple), sont devenues plus pertinentes pour les décisions thérapeutiques que la visualisation du lacis néovasculaire avec diffu-

sion qui est apportée par l'angiographie à la fluorescéine.

Une autre problématique concerne les néovaisseaux non actifs mis en évidence en OCT-angio alors qu'ils ne sont pas repérés sur les autres examens [14]. Il ne s'agit pas réellement de faux négatifs mais ces cas posent un problème thérapeutique et de rythme de surveillance. Les artefacts de projection sont probablement le principal élément qui gêne l'interprétation des images d'angio-OCT. On observe régulièrement une projection des vaisseaux rétiniens sur les couches externes de la rétine. Les soulèvements de l'épithélium pigmentaires sont aussi régulièrement associés à ce type d'artefact, qu'il s'agisse de simples drusen, d'un soulèvement drusenoïde ou d'un DEP vascularisé (fig. 3).

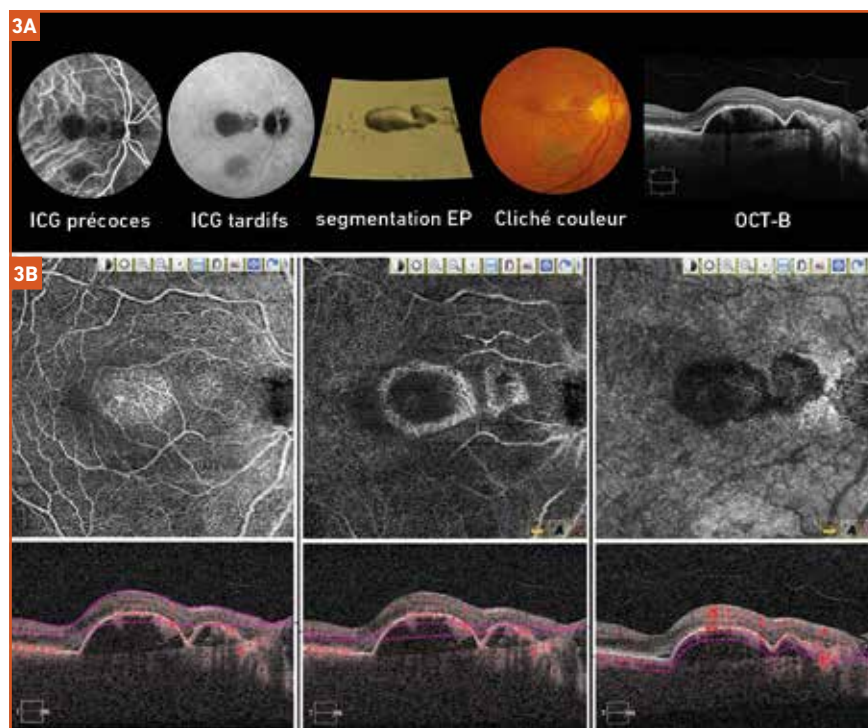


Fig. 3 : A : DEP non vascularisé inter-papillo maculaire. L'acuité visuelle est conservée à 9/10° de loin Parisnaud 2 de près. L'absence de zone d'hyper fluorescence focale en ICG est cohérente avec les bords réguliers du soulèvement de l'EP sur la segmentation ce qui confirme l'absence de néovascularisation. Le cliché couleur montre en outre un nævus en regard de l'arcade vasculaire inférieure. L'OCT-B montre des zones hétérogènes au sein du soulèvement (clichés TD). B : Artefact de projection sur le Cirrus 5 000 (Zeiss). À gauche, on repère la zone de projection du plexus superficiel sur le sommet du soulèvement de l'EP. Au centre, les projections apparaissent sous la forme d'un pseudo anneau vascularisé autour du soulèvement. À droite, l'aspect est plus trompeur : les projections pourraient évoquer à tort une néovascularisation au sein du soulèvement (clichés TD).

I L'Année ophtalmologique

Ces artefacts sont traités de manière différente par les logiciels des différents constructeurs (*fig. 4*).

2. OCT swept source

Les OCT *swept source* utilisent un rayonnement positionné un peu plus loin dans l'infrarouge (1050nm) qui permet de mieux explorer les structures rétro-épithéliales qu'avec les OCT *spectral domain* habituels à 840 nm. Cette technique, couplée à l'OCT-angio et l'OCT-en face permet logiquement d'analyser la choriocapillaire.

Une équipe de Hong Kong a récemment montré la possibilité d'une classification des néovaisseaux de la DMLA basée sur la morphologie de la vascularisation choroïdienne [15]. Les différences hémodynamiques de la chorôïde et de la choriocapillaire pourraient apporter des informations sur la variabilité de l'évolution des néovaisseaux choroïdiens sous traitement. Ce type d'imagerie faciliterait aussi le diagnostic des formes frontières telles que la vasculopathie polypoïdale choroïdienne.

Dans l'atrophie géographique, une équipe du *Massachusetts Institute of Technology* a montré la présence d'altérations focales de la choriocapillaire en OCT *swept source*. Ces altérations repérées en OCT-B et en OCT-en face sont mieux identifiées en OCT-angio. Les auteurs montrent des altérations du flux dans la choriocapillaire, à la fois diffuses dans l'aire maculaire et focalisées en regard des zones d'atrophie de l'épithélium pigmentaire [16].

Perspectives

>>> Traitement des néovaisseaux : l'endothélium des néovaisseaux et les péricytes

Le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA repose essentielle-

ment sur les anti-VEGF. L'endothélium néovasculaire est la cible unique de ces molécules. À ce niveau les pistes des traitements à venir sont multiples. Elles concernent le VEGF extracellulaire (VEGF-A, VEGF-B, PlGF, VEGF-C et VEGF-D) ou la cascade d'activation de la tyrosine kinase (voie des intégrines). La voie de l'angiopoïétine est aussi une piste qui peut être située à ce niveau. Une voie adjuvante concerne l'utilisation d'oligonucléotides qui ciblent le VEGF ou d'autres cytokines impliquées dans la pathogénie des néovaisseaux [17]. Enfin, une autre cible concerne les péricytes des cellules endothéliales. Bien que les résultats annoncés pour le Fovista aient été globalement négatifs, cette cible garde une logique pathogénique (*fig. 5*).

>>> Traitements de l'atrophie géographique : faut-il prescrire des compléments en micronutrition ?

L'effet antioxydant des compléments alimentaires est l'une des pistes de traitement de la DMLA atrophique. En 2001, le rapport 8 de l'étude AREDS avait montré une diminution globale de la progression de la DMLA de 25 % (passant de 28 % à 20 %) sur une période de 5 ans associé à la formulation comportant des antioxydants et du Zinc. L'effet protecteur démontré concerne le risque de complication néovasculaire et l'on considère habituellement que l'étude AREDS n'a pas démontré d'effet protecteur de la formulation pour ralentir la progression de l'atrophie géographique.

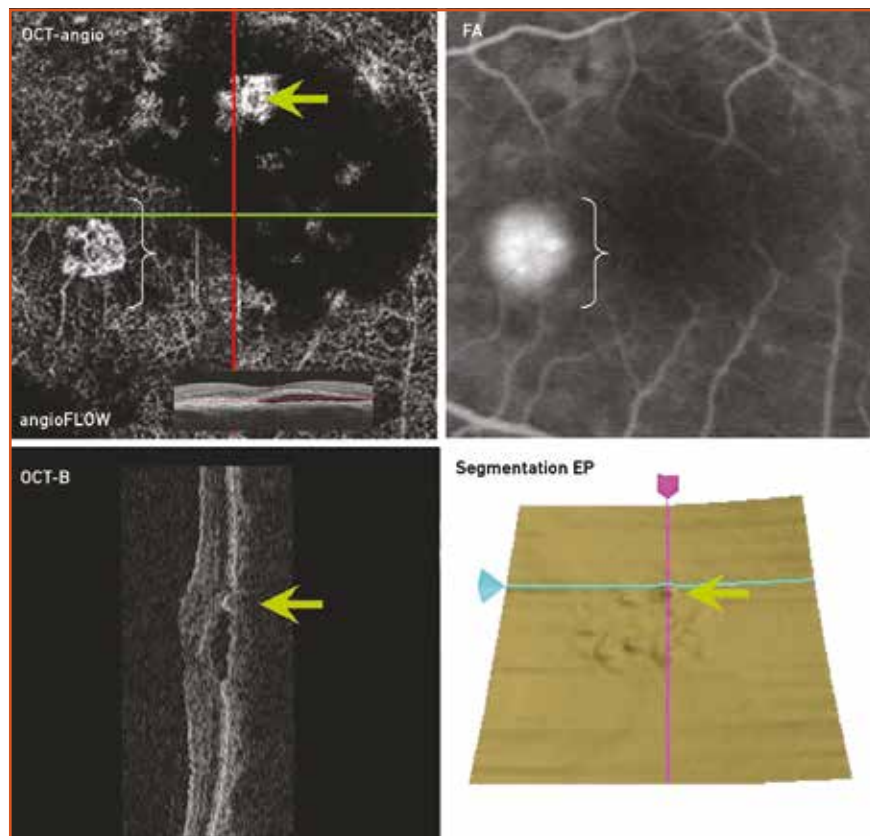


Fig. 4 : Artefact de projection observé sur l'Avanti (Optovue). En haut, l'accolade montre la cohérence entre l'image d'OCT-angio et l'angiographie à la fluorescéine pour le repérage du lacis néovasculaire. Par contre sur l'image d'OCT-angio, la flèche verte pointe vers une zone d'hypersignal qui pourrait orienter vers un second contingent néovasculaire. En bas, la segmentation et la coupe verticale d'OCT montre que cette zone d'hypersignal correspond à la projection des vaisseaux rétinien sur le sommet de drusen confluents (clichés TD).

I L'Année ophtalmologique

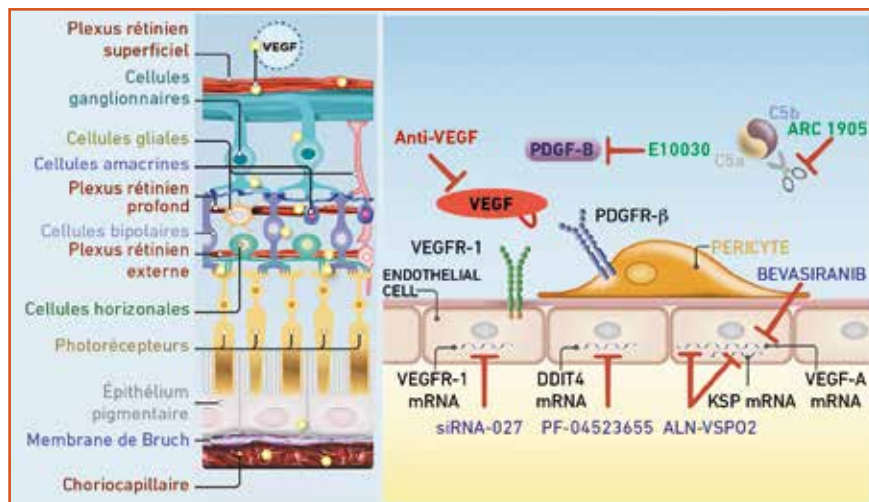


Fig. 5 : Pistes thérapeutiques basées sur des oligonucléotides ciblant le VEGF et d'autres cytokines impliquées dans la pathogénie des néovaisseaux. À gauche, le schéma reprend les principaux éléments de la neurorétine et les cellules exprimants du VEGF (cellules de l'EP, cellules gliales, cellules endothéliales). Les points jaunes représentent les sites où le VEGF est présent. À droite, le schéma figure les cellules endothéliales et les péricytes. Les aptamères sont représentés en verts, les siRNAs sont représentés en bleu en regard de leurs cibles. On envisage l'utilisation de ces molécules en monothérapies ou en combinaison avec les anti-VEGF actuellement validés (d'après Amadio *et al. Pharmacol Res*, 2016;103:253-269).

Le rapport 8 de l'étude AREDS concernait 3 640 patients suivis pendant 5 ans. Parmi les participants des catégories 3 et 4, les auteurs ont repérés 257 participants qui ont développé sur un œil une atrophie géographique étendue à la zone centrale au cours du suivi. Les chiffres d'odds ratio sont de 0,80 (IC 99 % : 0,48-1,32) pour les antioxydants ; 0,76 (IC 99 % : 0,46-1,27) pour le zinc ; et 0,75 (IC 99 % : 0,45-1,24) pour les antioxydants associés au zinc. Aucun de ces odds ratio n'est significatif même s'ils sont en faveur d'un bénéfice associé à la formulation AREDS [18].

Par ailleurs, 407 participants sans atrophie géographique initiale ont développé des plages d'atrophie d'au moins 360 µm à distance de la zone centrale. Pour ces patients, les chiffres d'odds ratio sont de 0,86 (IC 99 % : 0,55-1,34) pour les antioxydants ; 1,13 (IC 99 % : 0,74-1,74) pour le zinc ; et 1,08 (IC 99 % : 0,70-1,65) pour le groupe antioxydants associés au zinc. De même que pour les atrophies étendues à la zone centrale, ces chiffres ne démontrent pas de différence significative par rapport au groupe placebo [18].

On peut relativiser ces chiffres. L'étude AREDS réalisée à la fin des années 1990 avait surtout été conçue pour démontrer un effet protecteur sur le risque de complication néovasculaire. Les plages d'atrophie étaient mesurées sur des rétinographies couleur et non en autofluorescence ni en OCT encore peu développé à l'époque. Le nombre des patients avec atrophie géographique était faible par rapport au nombre de patients avec néovaisseaux ce qui impliquait une puissance statistique relativement faible. On peut bien sûr considérer que l'absence de démonstration d'un effet protecteur de la formulation AREDS sur l'atrophie géographique n'est pas non plus la preuve de l'absence d'effet. De nombreuses publications ont cependant repris le résultat du rapport 8 de l'AREDS de façon globale sans relativiser l'absence de preuve concernant les formes atrophiques.

Par ailleurs, dans le rapport 23 de l'AREDS qui avait uniquement un caractère observationnel, les auteurs ont observé un moindre risque de progression des drusen vers une atrophie géographique chez les patients rapportant des apports élevés en EPA et en EPA + DHA [19].

Par contre, le rapport 30 a un intérêt particulier en raison de son caractère prospectif : 1 837 participants inclus dans l'étude AREDS avec un risque modéré à élevé de DMLA ont été suivis pendant 12 ans. Les participants ayant les apports en oméga-3 les plus élevés (en moyenne 0,11 % des apports énergétiques) avaient une réduction de 30 % du risque de développer une atrophie géographique et des néovaisseaux choroïdiens [20]. Les résultats reposent sur des questionnaires alimentaires et des rétinographies du fond d'œil en mode stéréoscopiques analysées dans un centre de lecture.

Il reste actuellement difficile d'argumenter une prescription de compléments en micronutrition chez les patients ayant une atrophie géographique pour diminuer la progression de l'atrophie. Par contre le risque de complication néovasculaire chez ces patients peut constituer une indication. On peut rappeler que presque 50 % des néovaisseaux de la DMLA surviennent chez des patients ayant des plages d'atrophie de l'épithélium pigmentaire [21].

Voies thérapeutiques en cours d'évaluation (tableau III)

Bien que les mécanismes pathogéniques de l'atrophie géographique ne soient pas complètement compris, différents traitements basés sur des éléments pathogéniques plausibles ont été testés. Actuellement le lampalizumab, un anti-facteur D du complément en cours de phase III semble être l'élément le plus prometteur. De nombreuses molécules sont testées avec souvent un effet d'annonce lors de résultats précliniques favorables. Ces publications sont régulièrement suivies d'annonces moins favorables puis de l'abandon de la voie de recherche.

Les variants des gènes associés au complément (CFH) associés à la DMLA expliquent l'emballement des réactions inflammatoires impliqué dans la mala-

Nom	Type de molécule	Cible biologique	Stade de développement	Fabriquant / développeur
RANIBIZUMAB	Fragment d'anticorps monoclonal humanisé	VEGF-A	Utilisation clinique	Norvatis
BEVACIZUMAB	Anticorps monoclonal humanisé recombinant	VEGF-A	Utilisation clinique	Roche
AFLIBERCEPT	Protéine de fusion	VEGF-A et B et PLGF	Utilisation clinique	Bayer / Regeneron
REGN2173-3	Aflibercept + inhibiteur du PDGF	VEGF-A et B, PLGF et PDGF	Phase II	
REGN910-3	Aflibercept + nesvazumab	VEGF-A et B, PLGF et angiopoïétine 2	Phase II	
PEGAPTANIB	Aptamère de RNA	VEGF-A ₁₆₅ uniquement		Bausch + Lomb
BROLUCIZUMAB	Anticorps monoclonal humanisé	VEGF-A	Phase II	Alcon
ABICIPAR	Darpin	VEGF-A	Phase II	Allergan et Molecular Partners
RG7716	Anticorps monoclonal	VEGF-A et Angiopoïétine 2	Phase II	Roche / Genentech
BEVASIRANIB	siRNA	VEGF-A mRNA	Phase III	OPKO Ophthalmologics
SIRNA-027	siRNA	VEGFR-1 mRNA	Phase I	Allergan
PF-04523655	siRNA	DDIT4mRNA	Phase II	Développé par Quark Pharmaceuticals, maintenant repris par Pfizer
ALN-VSP02	Dual-siRNA	VEGF-A et KSP mRNAs	Phase I	Alnylam Pharmaceuticals
E10030	Aptamère de DNA	PDGF-BB	Phase III	Ophthotech
ARC1905	Aptamère de RNA	C5 complément	Phase I	Ophthotech

Tableau III : Pistes thérapeutiques en fonction du stade de développement actuel.

die. Le lampalizumab est actuellement la seule molécule ayant validé le stade des essais de phase II (étude MAHALO). Il s'agit d'un anticorps humanisé anti facteur D du complément qui agit sur la voie alterne du complément. Le lampalizumab est administré par voie intravitréenne. Des auteurs ont montré la possibilité de diminuer de 20 % l'évolution de la surface d'atrophie en comparaison des patients non traités. La présence du facteur I du complément ou la présence de patterns typiques en autofluorescence seraient associés à une majoration de l'effet du lampalizumab avec une diminution de la progression des plages d'atrophie de 40 %. Un essai de phase III est actuellement en cours. Ces deux éléments ont été inclus dans les critères d'inclusion.

Les autres voies de recherche visent à apporter un effet neuroprotecteur : inhiber le cycle visuel pour diminuer la production de lipofuscine, restaurer les flux

choriocapillaire et choroïdiens, restaurer les cellules de l'épithélium pigmentaire par l'apport de cellules souches. Il est encore trop tôt pour déterminer la validité de ces voies de recherches.

Vers une uberisation de la rétine médicale ?

La robotisation de l'analyse des images et le caractère assez systématique des traitements s'opposent à l'habitude française d'un traitement adapté à chaque patient. Au milieu des années 2000, Oubraham et Cohen avaient montré la difficulté à appliquer un schéma de retraitement p.r.n. "light" et les résultats visuels un peu limités associés à ce type de traitement pourtant issu d'une habitude de personnalisation de la prise en charge [22]. À la même époque, l'étude AURA avait aussi illustré des disparités en Europe suivant les habitudes plus ou moins rigoureuses de retraitement des patients.

Depuis lors, nos habitudes de retraitement ont évolué et nos schémas de retraitement permettent maintenant d'améliorer l'acuité initiale des patients puis d'assurer la meilleure conservation possible du gain visuel en fonction de la survenue ou la majoration éventuelle de phénomènes d'atrophie et/ou de fibrose sous rétinienne.

Pour mémoire, les schémas les plus fréquents sont le schéma mensuel correspondant aux études princeps ayant montré l'efficacité du ranibizumab, le schéma p.r.n. issu de l'étude PRONTO, le schéma *Inject & Extend* initialement décrit par Rick Spaide et l'*Observe & Plan* décrit par Irmella Mantel. Hormis le traitement mensuel, tous ces traitements sont basés sur l'analyse de l'OCT et en particulier sur la détection de fluides sous rétiens.

Comme l'a observé récemment Schmidt-Erfurth l'interprétation de l'OCT peut

I L'Année ophtalmologique

être assistée par ordinateur. L'intégration des données par des logiciels élaborés semble permettre une prise en charge optimisée [8]. Les données traitées par un logiciel peuvent être plus nombreuses que celle traitées par un humain. Les paramètres sont aussi utilisés de façon plus rigoureuse. D'autres auteurs ont montré la possibilité d'automatiser l'interprétation de l'OCT [23, 24] et même montré la possibilité d'automatiser l'interprétation de l'angiographie à la fluorescéine [25].

Une fois le schéma de traitement défini, on conçoit la facilité à mettre en place un système comportant essentiellement un examen OCT réalisé par un technicien. L'analyse informatisée des images permet de poser l'indication de retraitement et de déterminer, en fonction du protocole de retraitement, la date du prochain contrôle. Enfin, depuis plusieurs années, des publications ont démontré l'intérêt de réaliser les injections intravitréennes par des infirmières [26-28].

On imagine l'argumentaire économique d'une prise en charge qui viendrait bien en complément d'une démographie médicale en diminution et d'une majoration du nombre de patients. Dans cette perspective on concevait, pour encore quelques années peut être, que l'ophtalmologiste soit sollicité pour établir le diagnostic initial.

Cette perspective imaginaire incite au moins à écouter avec une certaine attention les appels à la prudence de Bill Gates sur les dangers du développement de l'intelligence artificielle vis-à-vis des destructions d'emplois [29].

Conclusion

Sur le plan thérapeutique, l'année a finalement surtout été marquée par l'arrêt des études sur le Fovista qui avait alimenté de nombreux espoirs. Peut-être des résultats plus nuancés seront-ils annoncés prochainement. Néanmoins,

il persiste de nombreuses perspectives de recherche, en particulier concernant les oligonucléotides qui ciblent le VEGF et les autres cytokines impliquées dans la pathogénie des néovaisseaux. Le temps fera le tri nécessaire parmi toutes ces données nouvelles pour garder les éléments les plus utiles.

Les progrès en imagerie concernent toujours l'OCT et tout particulièrement l'OCT-angio qui prend peu à peu sa place parmi nos outils diagnostiques.

BIBLIOGRAPHIE

- FRITSCHÉ LG *et al.* Age-related macular degeneration, genetics and biology coming together. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2014;15:151-171.
- AMBATI J & FOWLER BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron*, 2012;75:26-39.
- KIEL C, LASTRUCCI C, LUTHERT PJ *et al.* Simple and complex retinal dystrophies are associated with profoundly different disease networks. *Sci Rep*, 2017;7:418-435.
- BARABASI A L, GULBAHCE N & LOSCALZO J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet*, 2011;12:56-68.
- FERRIS FL *et al.* A simplified severity scale for AMD: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*, 2005;123:1570-1574.
- KLEIN R, KLEIN BE, MYERS CE. Risk assessment models for late age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2011;129:1605-1606.
- Modélisation du risque de survenue d'une DMLA : <http://caseyamdc.ohsu.edu/>.
- SCHMIDT-ERFURTH U, KLIMSCHA S, WALDSTEIN SM *et al.* A view of the current and future role of optical coherence tomography in the management of age-related macular degeneration. *Eye*, 2017;31:26-44.
- WALDSTEIN SM, WRIGHT J, WARBURTON J *et al.* Predictive Value of Retinal Morphology for Visual Acuity Outcomes of Different Ranibizumab Treatment Regimens for Neovascular AMD. *Ophthalmology*, 2016;123:60-69.
- SCHMITZ-VALCKENBERG S, SADDA S, STAURENGHI G *et al.* CAM (Classification of Atrophy Meeting)-Group. Geographic Atrophy: semantic considerations and literature review. *Retina*, 2016;36:2250-2264.
- HOLZ FG1, BINDEWALD-WITTICH A, FLECKENSTEIN M *et al.* FAM-Study Group Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007;143:463-472.
- SPAIDE RF, KLANCNIK JM JR, COONEY MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*, 2015;133:45-50.
- ZHENG F, ROISMAN L, SCHAAL KB *et al.* Artifactual Flow Signals Within Drusen Detected by OCT Angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2016;47:517-522.
- NEHEMY MB, BROCCHI DN, VELOSO CE. Optical Coherence Tomography Angiography Imaging of Quiescent Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2015;46:1056-1057.
- NG DS, BAKTHAVATSALAM M, LAI FH *et al.* Classification of Exudative Age-Related Macular Degeneration With Pachyvessels on En Face Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017;58:1054-1062.
- MOULT EM, WAHEED NK, NOVAIS EA *et al.* Swept-source optical coherence tomography angiography reveals choriocapillaris alterations in eyes with nascent geographic atrophy and drusen-associated geographic atrophy. *Retina*, 2016;36:S2-S11.
- AMADIO M, GOVONI S, PASCALE A. Targeting VEGF in eye neovascularization: What's new?: A comprehensive review on current therapies and oligonucleotide-based interventions under development. *Pharmacol Res*, 2016;103:253-269.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. 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. *Arch Ophthalmol*, 2001;119:1417-1436.
- SANGIOVANNI JP, CHEW EY, AGRON E *et al.* The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report no. 23. *Arch Ophthalmol*, 2008;126:1274-1279.

20. SANGIOVANNI JP, AGRON E, MELETH AD *et al.* {omega}-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr*, 2009;90:1601-1607.
21. QUERQUES G, AVELLIS FO, QUERQUES L *et al.* Age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*, 2011;5:593-601.
22. OUBRAHAM H, COHEN SY, SAMIMI S *et al.* Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina*, 2011;31:26-30.
23. HIDALGO-AGUIRRE M, GITELMAN J, LESK MR *et al.* Automatic segmentation of the optic nerve head for deformation measurements in video rate optical coherence tomography. *J Biomed Opt*, 2015;20:116008.
24. HO J, ADHI M, BAUMAL C *et al.* Agreement and reproducibility of retinal pigment epithelial detachment volumetric measurements through optical coherence tomography. *Retina*, 2015;35:467-472.
25. RABBANI H, ALLINGHAM MJ, METTU PS *et al.* Fully automatic segmentation of fluorescein leakage in subjects with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56:1482-1492.
26. BOTHA VE, AH-CHAN JJ, RAMACHANDRAN N. Improving accessibility to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for ophthalmic patients in a peripheral centre. *N Z Med J*, 2016;129:56-66.
27. AUSTENG D, MORKEN TS, BOLME S *et al.* Nurse-administered intravitreal injections of anti-VEGF: study protocol for noninferiority randomized controlled trial of safety, cost and patient satisfaction. *BMC Ophthalmol*, 2016;16:169.
28. RASUL A, SUBHI Y, SØRENSEN TL *et al.* Non-physician delivered intravitreal injection service is feasible and safe - a systematic review. *Dan Med J*, 2016;63.
29. Destructures d'emplois et développement de l'intelligence artificielle <http://www.telegraph.co.uk/technology/2017/02/20/robots-take-peoples-jobs-should-pay-taxes-says-bill-gates/>

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

Synthesis de Cutting Edge

Cutting Edge, société française de chirurgie ophtalmologique spécialisée dans la recherche et le développement, la fabrication et la distribution d'implants intraoculaires vient d'obtenir son marquage CE et va mettre à disposition des chirurgiens son implant monofocal hydrophile : Synthesis.

Synthesis offre aux chirurgiens l'association d'un système d'injection préchargé Mics complet à 1,8 mm (quelle que soit la technique d'injection). Conçu dans un matériau jaune ou clair, aux bords carrés sur 360°, sans aberration, il offre une sécurité, une reproductibilité et une qualité optique qui permettent de répondre aux attentes des chirurgiens.

J.N.

D'après un communiqué de presse de la société Cutting Edge