



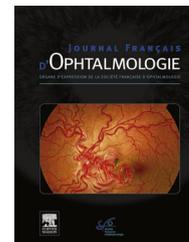
ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

Approche diagnostique et thérapeutique de la vasculopathie polypoïdale choroïdienne. Recommandations de la Fédération France Macula

M. Srour^{a,*}, D. Sayag^{a,b}, S. Nghiem-Buffet^c, C. Arndt^d,
C. Creuzot-Garcher^e, E. Souied^a, M. Mauget-Fajsse^f

^a Département d'ophtalmologie, Centre hospitalier intercommunal de Créteil, 40, avenue de Verdun, 94000 Créteil, France

^b Centre Paris Retina Vision, 24, rue de Richelieu, 75001 Paris, France

^c Département d'ophtalmologie, hôpital Avicenne AP-HP, 125, rue de Stalingrad, 93000 Bobigny, France

^d Rétine médocochirurgicale et neuroophtalmologie, hôpital Robert-Debré, CHU de Reims, rue du Général Koenig, 51100 Reims, France

^e Département d'ophtalmologie, CHU Dijon-Bourgogne, 14, rue Paul Gaffarel, 21000 Dijon, France

^f Fondation Ophtalmologique Adolphe-de-Rothschild, 29, rue Manin, 75019 Paris, France

Reçu le 16 décembre 2018 ; accepté le 2 mai 2019

MOTS CLÉS

Vasculopathie polypoïdale ;
Photothérapie dynamique (PDT) ;
Anti-VEGF ;
Optical cohérence tomographie ;
Angiographie au vert d'indocyanine (ICGA)

Résumé

Objectif. – Mettre à jour la littérature médicale sur l'approche diagnostique et thérapeutique de la vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC) et proposer un algorithme de traitement adapté aux recommandations françaises et à la bonne utilisation des autorisations de mise sur le marché (AMM), soutenu par la Fédération France Macula (FFM).

Méthodes. – Analyse de la littérature et avis d'experts.

Résultats. – Le diagnostic de la VPC repose sur l'imagerie multimodale, néanmoins, l'angiographie au vert d'indocyanine est recommandée par la FFM et reste le Gold Standard. Concernant la prise en charge thérapeutique de la VPC, la FFM recommande de traiter la VPC en 1ère intention soit par monothérapie avec des injections intra-vitréennes d'anti-VEGF, soit par traitement combiné associant photothérapie dynamique (PDT) à la Verteporfine et injections intra-vitréennes d'anti-VEGF en fonction de la localisation de la VPC.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant. Département d'ophtalmologie, Centre hospitalier intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun, 94000 Créteil, France.

Adresse e-mail : sroum.mayer@gmail.com (M. Srour).

<https://doi.org/10.1016/j.jfo.2019.05.002>

0181-5512/© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Polypoidal Choroidal Vasculopathy;
Photodynamic therapy (PDT);
Anti-VEGF;
Optical coherence tomography;
Indocyanine green angiography (ICGA)

Summary

Purpose. – To update the medical literature on the diagnostic and therapeutic approach to polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) and to propose a treatment algorithm in agreement with French market approval, supported by the France Macula Federation (FFM).

Methods. – Literature review and expert opinion.

Results. – The diagnosis of PCV is based on multimodal imaging, including indocyanine green angiography (ICGA), which is considered the gold standard for the diagnosis of PCV. Regarding the therapeutic management of PCV, the FFM recommends treating PCV first-line either by monotherapy with intra-vitreous anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) injections, or by a combined treatment of photodynamic therapy (PDT) with Verteporfin and intra-vitreous anti-VEGF injections, depending on the location of the PCV.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Généralités

La première description de cas de vasculopathies polypoidales choroïdiennes (VPC) récemment rebaptisées par Bailey Freund « néovaisseaux type 1 avec anévrysmes » a été rapportée par Yannuzzi et al. en 1982 au congrès annuel de la Macula Society puis publiée en 1990 [1,2]. Depuis plus de 3 décennies, de nombreuses publications ont montré la complexité de cette pathologie choroïdienne qui pour certains est une forme de DMLA, mais reste pour d'autres une entité complètement à part. Les différences de présentations cliniques existent en fonction des régions du monde et l'effort de classification de certains auteurs nous apparaît justifiée et pertinent, même si à ce jour, aucun consensus existe.

Rappel sur la prévalence des VPC dans les différentes populations dont un point spécifique sur la prévalence dans population européenne

Épidémiologie de la VPC

L'âge des patients dans les différents rapports, varie entre 21-93 ans, avec une moyenne de 68,4 ans. Dans les populations asiatiques la VPC est plus fréquente chez les hommes (22-37 % femmes), à la différence des populations caucasiennes (52-65 % femmes).

Par contre, autre différence, la maladie se bilatéralise plus facilement chez les caucasiens (9-18 % chez les japonais contre 21-55 % chez les caucasiens) [3].

La différenciation entre la VPC et la DMLA néovasculaire ne peut être faite avec certitude sur la photographie du fond de l'œil sans angiographie, en particulier, sans angiographie au vert d'indocyanine. À ce titre, il est difficile, voire impossible d'obtenir des estimations précises de la prévalence de la VPC à partir d'études de population. L'épidémiologie de la VPC provient surtout d'études transversales en milieu hospitalier ou clinique. Il est donc plus aisé pour calculer la prévalence de la VPC de parler de prévalence de la DMLA en

sachant que le pourcentage de VPC est en principe élevé en Asie et beaucoup plus faible en Europe parmi les patients étiquetés « DMLA ».

Prévalence mondiale de la DMLA

Il n'apparaît pas de différence de prévalence dans la DMLA néovasculaire entre les ethnies.

C'est surtout l'Asie qui numériquement est la région du monde la plus atteinte par la cécité liée à la DMLA car sa population représente 60 % de la population mondiale. La DMLA est la 3^e cause de cécité en Asie et sa proportion de cécités attribuables à la DMLA a augmenté de 5 % en 1990 à 6,9 % en 2010 [4].

Dans une méta-analyse de 2014, Wong et al. avait estimé une prévalence générale globale de 8,69 % (95 % [IC] 4,26–17,40) de toutes les formes de DMLA (VPC comprise), ce qui projette une augmentation à 288 millions de personnes affectées par cette pathologie en 2040 [5].

Prévalence de la VPC

Shigeru Honda et al. en 2014 signalaient que la VPC est plus prévalente dans les populations asiatiques et africaines-américaines que dans les populations caucasiennes, et qu'il peut y avoir une hétérogénéité des signes cliniques des DMLA exsudatives selon les ethnies [6]. Chez les japonais, 23 % à 54,7 % des DMLA seraient des VPC [7–11], 49 % à Taiwan [12], 22,3 %–24,5 % chez les chinois [13,14], 22,2–24,6 % chez les coréens [15,16] mais seulement autour de 8-13 % chez les caucasiens [17]. Cependant, 25,3 % des DMLA exsudatives qui répondent mal au ranibizumab seraient des VPC [18]. Néanmoins une étude récente de 2017 a montré sur un total de 492 patients diagnostiqués avec une DMLA néovasculaire que 204 avaient des néovaisseaux occultes et parmi eux, 45 patients présentaient une VPC (22,1 %) [19]. Une étude brésilienne sur 265 yeux de 207 patients de prédominance caucasienne, a montré que les DMLA exsudatives étaient constituées de 24,5 % de VPC [20]. Compte tenu des difficultés et des incertitudes diagnostiques entre DMLA et VPC, les études ont estimé que la prévalence de la VPC

s'échelonne entre 22,3 % et 61,6 % chez les asiatiques ce qui montre la difficulté pour avoir une idée fiable de prévalence dans cette pathologie qui est souvent confondue avec la DMLA néovasculaire [21].

Incidence

Les rapports sur l'incidence de la DMLA chez les asiatiques sont rares. Yasuda et al. ont étudié l'incidence sur 9 ans de la DMLA chez 1775 sujets japonais de plus de 40 ans et ils ont trouvé une incidence cumulée respectivement de 10 % et 1,4 % pour la forme débutante et tardive [22]. You et al., ont retrouvé dans le Beijing eye study, une incidence sur 5 ans respectivement de 4,2 % et 0,1 % pour les formes précoces et tardives de DMLA, sur un échantillon de 3049 sujets âgés de 40 à 82 ans [23].

Facteurs de risques

La DMLA exsudative et la VPC, bien qu'elles s'apparentent de nos jours à des pathologies différentes, partagent certains facteurs de risques environnementaux et génétiques.

Le tabagisme est significativement associé à la fois à la VPC et à la DMLA exsudative. Dans une étude sur la population chinoise, les personnes qui fument ont 4 fois plus de risque d'avoir une VPC (odds ratio [OR], 4,4, intervalle de confiance à 95 % [IC], 2,5–7,7, $p < 0,001$) mais, la présence d'une hypertension artérielle n'était pas associée au risque d'avoir une VPC [24]. Cependant la présence d'une hypertension artérielle est un facteur de risque d'hémorragies sous rétiniennes récidivantes chez les patients atteints de VPC [25].

Une revue de la littérature et une méta-analyse récente montrent que 31 polymorphismes de 10 gènes sont impliqués dans la VPC (CFH, HTRA1, LOC387715, C2, CFB, RDBP, SKIV2L, CETP, 8p21 et 4q12). Parmi eux des gènes impliqués à la fois dans la DMLA et la VPC sont retrouvés (CFH, HTRA1, LOC387715) avec un odd ratio (OR) et des fréquences alléliques différents. Les variants génétiques pourraient expliquer les expressions phénotypiques différentes entre VPC et DMLA exsudative [26].

Histologie et VPC

Les caractéristiques histologiques de la VPC se distinguent par des anomalies de la choroïde interne, avec une prolifération (néo) vasculaire en avant de la membrane de Bruch et sous l'épithélium pigmentaire. On retrouve aussi une hyalinisation des vaisseaux choroïdiens associée à une exsudation massive fibrino-plasmatique et une choroïde le plus souvent très épaissie. Kuroiwa rapporte sur des analyses histologiques post chirurgicales sur des patients avec une VPC, des lésions avec de grandes artérioles choroïdiennes et des ruptures au sein de la couche élastique interne de la membrane de Bruch. Il retrouvait aussi des dépôts de matériaux de type membrane basale, des fibres de collagène, des artérioles et des veinules avec une artériosclérose marquée [27,28].

Classification des VPC

La VPC a des caractéristiques morphologiques qui ont permis d'établir des classifications qui se révèlent intéressantes à la fois sur le plan ethnique mais aussi sur le plan thérapeutique

avec un aspect pronostique de la réponse aux traitements [29].

Les classifications sont basées sur les aspects angiographiques des VPC en vert d'indocyanine (ICGA) mais aussi en fluorescéine (FA) et sur les aspects en OCT.

Plusieurs classifications sont actuellement très utilisées [29–31].

La classification proposée par Kawamura et al. distingue 2 types de VPC et est basée sur l'angiographie ICG avec présence ou non à la fois d'un vaisseau nourricier « feeder vessel » et d'un vaisseau de drainage [32]. Le Type 1 est caractérisé par la présence de lésions polypoidales néovasculaires choroïdiennes associées à un réseau néovasculaire anormal correspondant au branching vascular network (BVN) alimenté par un « feeder vessel » puis drainé par un vaisseau dit de « drainage ». Les dilatations polypoidales sont en général multiples et situées à la terminaison du BVN. En SD-OCT, le BVN semble se propager dans l'espace situé entre l'EP et la membrane de Bruch avec formation progressive de dilatations polypoidales en terminaison. On observe une zone d'interruption de la membrane de Bruch qui correspondrait au site d'intrusion du « feeder vessel ». Ce type 1 est considéré comme une forme de DMLA néovasculaire et est appelé aussi néovascularisation choroïdienne polypoidale. La choroïde y est généralement plus mince. Le type 2 encore appelé VPC idiopathique est caractérisé par la présence de lésions polypoidales liées à des anomalies des vaisseaux de la choroïde interne constituant un discret BVN. Il n'y a pas de « feeder vessel ». En angiographie ICG, le remplissage du BVN est très lent et commence en même temps que celui des artères choroïdiennes. On peut observer une hypofluorescence du BVN aux temps très précoces. Ce réseau BVN est constitué de petits vaisseaux tortueux avec des dilatations focales et à partir desquels se développent les lésions polypoidales en bordure qui apparaissent soit comme une grappe dense de points hyperfluorescents soit comme de gros vaisseaux en forme de boucle. Les lésions polypoidales sont peu nombreuses voire uniques. En SD-OCT, les lésions polypoidales semblent localisées au sein d'une bande comprise entre le complexe EP-membrane de Bruch et la choroïde interne. Elles correspondraient à des dilatations anévrismales des vaisseaux de la choroïde interne qui seraient liées à une hyalinisation de la paroi vasculaire interne [33]. La choroïde est plus épaisse dans la VPC de type 2 (Figs. 1–3).

La deuxième classification est celle décrite par Tan et al. et est basée sur l'angiographie en ICG et sur l'angiographie à la fluorescéine (AF) [34]. Dans cette classification, les VPC de type A ou formes dites idiopathiques ou asiatiques, présentent des anomalies prolifératives des vaisseaux choroïdiens internes avec formations anévrismales correspondant aux polypes sans véritable néovascularisation choroïdienne. Ce réseau anormal est formé de vaisseaux interconnectés sans point d'origine ni direction organisée de flux. En ICGA ce réseau choroïdien anormal se remplit et se vide comme les vaisseaux choroïdiens normaux. Il n'y a pas de diffusion du colorant en AF ni ICGA aux temps tardifs.

Pour les VPC de type B et C ou formes dites caucasiennes, les polypes sont associés à des NVC de type 1. Il existe un véritable BVN sur lequel se développent les polypes en bordure. En ICGA, le colorant arrive en un point précis (« feeder vessel ») et se répartit ensuite dans une direction distincte

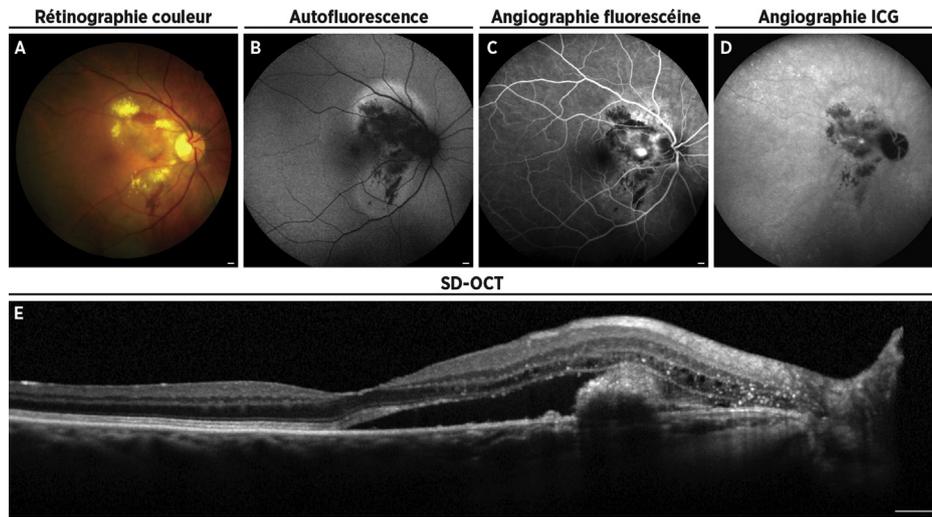


Figure 1. Imagerie multimodale d'une vasculopathie polypoïdale hémorragique de type 2. A. Rétinographie couleur montrant un décollement séreux hémorragique interpapillomaculaire. B. Cliché autofluorescent montrant une hypoaufluorescence des zones du décollement séreux rétinien (DSR). C. Angiographie à la fluorescéine montrant une diffusion au temps tardif du décollement polypoïdal. D. Angiographie à l'ICG montrant une hyperfluorescence tardive du polype. E. SD-OCT montrant un soulèvement hyperréfléctif polypoïdal, des points blancs hyperréfléctifs et un DSR maculaire. Barres d'échelles : 400 micromètres. DSR : décollement séreux rétinien ; ICG : indocyanine G ; SD-OCT : spectral domain optical coherence tomography.

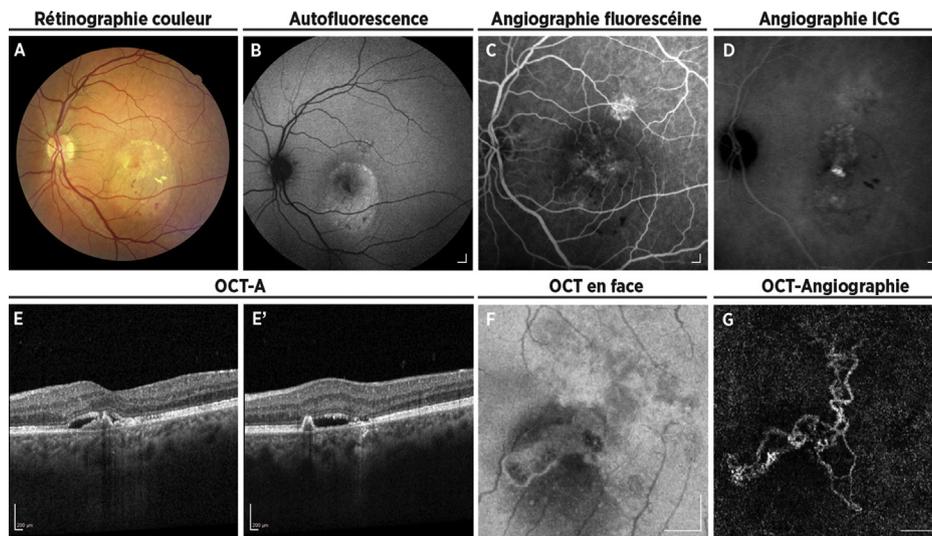


Figure 2. Imagerie multimodale d'une vasculopathie polypoïdale paramaculaire de type 1. A. Rétinographie couleur montrant un décollement séreux central, peu d'hémorragie et des exsudats. B. Autofluorescence montrant une hyperautofluorescence de la zone du décollement sous rétinien (DSR). C. Angiographie à la fluorescéine montrant une hyperfluorescence sans diffusion d'une lésion maculaire. D. Angiographie à l'ICG montrant une hyperfluorescence d'un bouquet de polypes paramaculaires avec hyperfluorescence tardif du BVN. E, E'. SD-OCT montrant un décollement hyperréfléctif correspondant aux polypes associés à un DSR. F, G. OCT en face (F) et OCT-A (G) permettant une visualisation du BVN, sans individualisation des polypes. Barres d'échelles : 400 micromètres. DSR : décollement séreux rétinien ; ICG : indocyanine G ; SD-OCT : spectral domain optical coherence tomography.

le plus souvent de façon radiaire pour alimenter les polypes périphériques. Dans les types B, il n'y a pas de diffusion tardive en AF alors qu'elle est présente dans les types C. Cette classification a été utilisée dans l'Étude EVEREST pour affiner les diverses évolutions thérapeutiques de ces diverses formes cliniques et leurs facteurs de risque de baisse visuelle [34,35].

La classification de Tan et. al vient compléter la première classification de Kawamura et al. en précisant mieux

le type 1. Il n'y a pas de consensus à l'heure actuelle, néanmoins, le type A de la VPC a des polypes avec des vaisseaux choroïdiens qui se connectent de façon anormale et correspondrait au type 2. Les types B et C correspondraient au type 1 avec pour le type B la présence d'un BVN mais sans diffusion significative à l'angiographie à la fluorescéine, et pour le type C la présence d'un BVN associé à une diffusion du colorant en angiographie à la fluorescéine (Tableau 1).

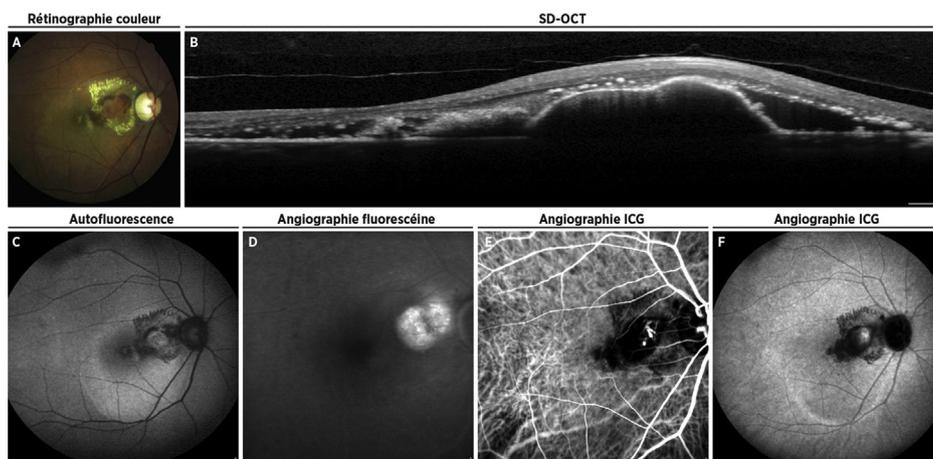


Figure 3. Imagerie multimodale d'un patient asiatique avec une VPC de type 2. A. rétino-graphie couleur montrant une hémorragie et des exsudats inter-papillomaculaires. B. SD-OCT B scan montrant un décollement de l'épithélium pigmentaire en dôme avec un DSR et une hémorragie intra-rétinienne externe. C. Autofluorescence montrant une hyperautofluorescence de la zone du décollement sous rétinien (DSR). D. Angiographie à la fluorescéine montrant une coloration hyperfluorescente avec diffusion du décollement de l'épithélium pigmentaire. E. Angiographie à l'ICG montrant aux temps précoces une identification d'un discret BVN avec une dilatation polypoïdale associée. F. Angiographie à l'ICG montrant aux temps tardifs une absence de wash out.

Tableau 1 Classification des vasculopathies polypoïdales choroïdiennes selon les critères angiographiques.

Type d'angiographie	Typologie de VPC		
	Type B	Type 1	Type 2/Type A
Fluoresceine (AF)	Pas de diffusion tardive du BVN	Diffusion tardive du BVN	Pas de diffusion tardive du BVN
Vert d'indocyanine (ICGA)	BVN bien défini	BVN bien défini	Polypes bien définis avec vaisseaux choroïdiens qui se connectent de façon anormale

AF : angiographie à la fluorescéine ; BVN : branching vascular network ; ICGA ; angiographie à l'indocyanine G ; VPC : vasculopathies polypoïdales choroïdiennes.

D'une façon assez similaire, Coscas et al. ont classé de façon rétrospective 52 patients avec VPC en 2 groupes à l'aide de 10 critères différents [29]. Trente-deux pour cent des patients ont été catégorisés comme ayant des polypes secondaires associés à une DMLA néovasculaire et 65,4 % des patients ont été caractérisés comme ayant une VPC idiopathique. Les caractéristiques de ces 2 groupes sont respectivement très proches de celles des Type 1 et Type 2.

Il existe encore d'autres classifications comme celle de Lee et al. qui classe les vasculopathies polypoïdales dans les pachychoroïdes [36].

Les classifications pourraient apporter une aide pronostique et thérapeutique. La réponse des types 1 aux anti-VEGF serait comparable à la DMLA exsudative. Jeong S et al. ont montré une différence de réponses initiales à l'aflibercept entre les 2 types de VPC : le type 1 répondait mieux que le type 2 sur le plan de l'acuité visuelle (AV) et de la régression des polypes [37]. Les types 2 seraient moins sensibles aux anti-VEGF et meilleurs répondeurs à la photothérapie dynamique à la vertéporfine [32,37].

Diagnostic des VPC

Aspects cliniques

La VPC peut être suspectée dès l'examen du fond d'œil devant la présence de lésions rouge-orangées, sphériques visibles sous l'épithélium pigmentaire (EP), plus ou moins saillantes et de tailles variables, uniques ou multiples, parfois regroupées en grappes. La localisation peut être rétrofovéolaire, juxtafovéolaire, extrafovéolaire, péripapillaire et même périphérique et est différente selon les populations. Chez les sujets caucasiens, les lésions sont souvent extrafovéolaires avec un fort tropisme péripapillaire (23 à 68 %) [38]. Dans les populations asiatiques, la localisation des polypes est variable avec des atteintes centrales rétrofovéolaires chez près de 30 % de certaines populations chinoises [39] mais qui peut atteindre plus de 90 % des cas dans certaines populations japonaises [21]. Des exsudats lipidiques sont souvent présents, et peuvent être associés à des hémorragies sous-rétiniennes. On observe fréquemment des décollements de l'EP (DEP) et de la rétine sensorielle,

séreux et séro-hémorragiques récurrents [1]. Les lésions polypoïdales sont souvent situées dans l'encoche ou en bordure des DEP [40]. Les drusen, les altérations de l'EP et les zones d'atrophies géographiques sont absents ou rares pour la plupart des cas [3].

Les VPC peuvent être isolées ou associées à des pathologies rétinienne comme la chorioretinite séreuse centrale, la myopie forte, les stries angioïdes ou la DMLA exsudative [41–43].

Peu communément des dilatations polypoïdales peuvent être situées en périphérie rétinienne et rentrer dans le cadre des chorioretinopathies hémorragiques exsudatives. Les patients sont souvent asymptomatiques, et les lésions peuvent être découvertes fortuitement. En cas d'hémorragie importante, le diagnostic différentiel avec une tumeur peut se poser. L'évolution est souvent spontanément favorable. En cas de menace pour la fovéa, un traitement par laser, anti-VEGF ou chirurgical pourra être proposé [44].

Les clichés en autofluorescence

Les polypes apparaissent le plus souvent hyperautofluorescents alors que le BVN est plutôt hypoautofluorescent avec un aspect granulaire [45].

L'angiographie à la fluorescéine

L'angiographie à la fluorescéine (AF) est peu spécifique de la VPC et ne permet pas de poser le diagnostic de VPC avec certitude car elle n'est pas capable d'identifier les lésions sous l'EP. Elle retrouve une coloration progressive des dilatations anévrismales, diffusant peu au temps tardif. Ces lésions sont souvent associées à une hyperfluorescence inhomogène avec présence de pin-points au temps tardifs correspondant au BVN qui reste difficilement différentiable des polypes eux-mêmes [19,46,47]. Les lésions polypoïdales sont souvent masquées par les hémorragies et fondues dans l'hyperfluorescence des DEP. L'angiographie à la fluorescéine permet d'aider à distinguer les types A et types B sans diffusion de colorant, des types C avec diffusion de colorant dans la classification de Tan et al. [34].

Un aspect de néovaisseaux choroïdiens de type 2 en AF a été décrit dans une faible proportion de cas de VPC et est associé à un mauvais pronostic visuel [48].

L'angiographie au vert d'indocyanine (ICGA)

L'ICGA est traditionnellement considérée comme le « gold standard » ou l'examen de référence du diagnostic de la VPC. Elle permet de visualiser les polypes ou dilatations anévrismales sous la forme de lésions hyperfluorescentes arrondies dès les temps précoces. Ces polypes peuvent persister aux temps tardifs mais une atténuation de leur hyperfluorescence peut être observée réalisant alors un phénomène de wash-out. Les polypes peuvent être de tailles variables, uniques ou multiples donnant un aspect dit « en grappe de raisin ». Le BVN qui peut accompagner les polypes est visible dès les temps précoces et peut être visualisé aux temps tardifs sous la forme d'une plaque hyperfluorescente. Les polypes se développent au sein du BVN ou sur son bord

[49–52]. Un remplissage pulsatile des polypes peut parfois être visualisé et serait un facteur de risque de rupture et d'hémorragie [53,54].

L'aspect en OCT

Le SD-OCT apporte une aide précieuse au diagnostic en montrant des signes caractéristiques de la VPC, et permet d'apprécier son évolutivité selon l'importance des signes exsudatifs.

Le polype est caractérisé par un soulèvement en arrondi ou « en dôme » de l'EP au contenu modérément réfléchissant [55,56]. Ce soulèvement a des bords abrupts. La paroi hyper-réfléctive de la lésion vasculaire est parfois visualisée. En présence de DEP, le polype est souvent appendu à la face externe de l'EP. Parfois, le polype est logé dans un petit DEP contigu à un DEP volumineux séreux en forme de dôme. Le BVN est lui caractérisé par un soulèvement plan irrégulier de l'EP (double layer sign) à contenu hyperréfléctif [57,58].

La présence de signes exsudatifs signe l'activité de la VPC. On observe des décollements séreux rétiens, des logettes cystoïdes intrarétiniennes, un épaississement rétinien.

L'OCT en mode enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI) a permis de montrer que la choroïde est fréquemment épaissie (pachychoïde) avec présence possible de vaisseaux dilatés (pachyvaisseaux) [59].

En OCT en face, les polypes sont très bien individualisés sous la forme de lésions arrondies à paroi hyperréfléctive au sein ou en bordure d'un DEP ou sont raccrochées au BVN qui apparaît toujours hyperréfléctif [60].

L'OCT-Angiographie (OCT-A)

L'OCT-Angiographie (OCT-A) est une nouvelle technique d'imagerie non invasive permettant de visualiser la vascularisation chorioretinienne sans injection de colorant. Elle repose sur le principe de la détection des mouvements des éléments figurés du sang dans les OCT-B scans séquentiels effectués à plusieurs reprises au même endroit de la rétine permettant ainsi d'imager le flux vasculaire.

Dans les VPC, l'OCT-A visualise au niveau de la segmentation choriocapillaire le réseau choroïdien anormal (BVN) comme une lésion hyperdense avec flux. Les lésions polypoïdales apparaissent le plus souvent comme des structures rondes hypodenses sans flux ou comme des structures rondes hyperdenses avec flux (Fig. 4) parfois entourées d'un halo hypodense [61].

Cette absence de signal au sein du polype ne signifie pas qu'il n'y a pas d'écoulement de sang, mais plutôt que les caractéristiques du flux sanguin ne répondent pas aux critères de détection de l'OCT-A. Soit il existe une atténuation du signal en rapport avec l'EP, soit les caractéristiques du flux sont indétectables (flux trop faible, flux circulant seulement à la périphérie du polype, ou bien il existe une hyalinisation du polype avec obstruction de la lumière). Par conséquent, avec cette technologie actuelle, l'OCT-A est incapable de remplacer l'ICG dans l'évaluation et la détection de la VPC.

Les différentes publications qui ont évalué l'OCT-A versus l'ICGA ont montré un excellent taux de détection du

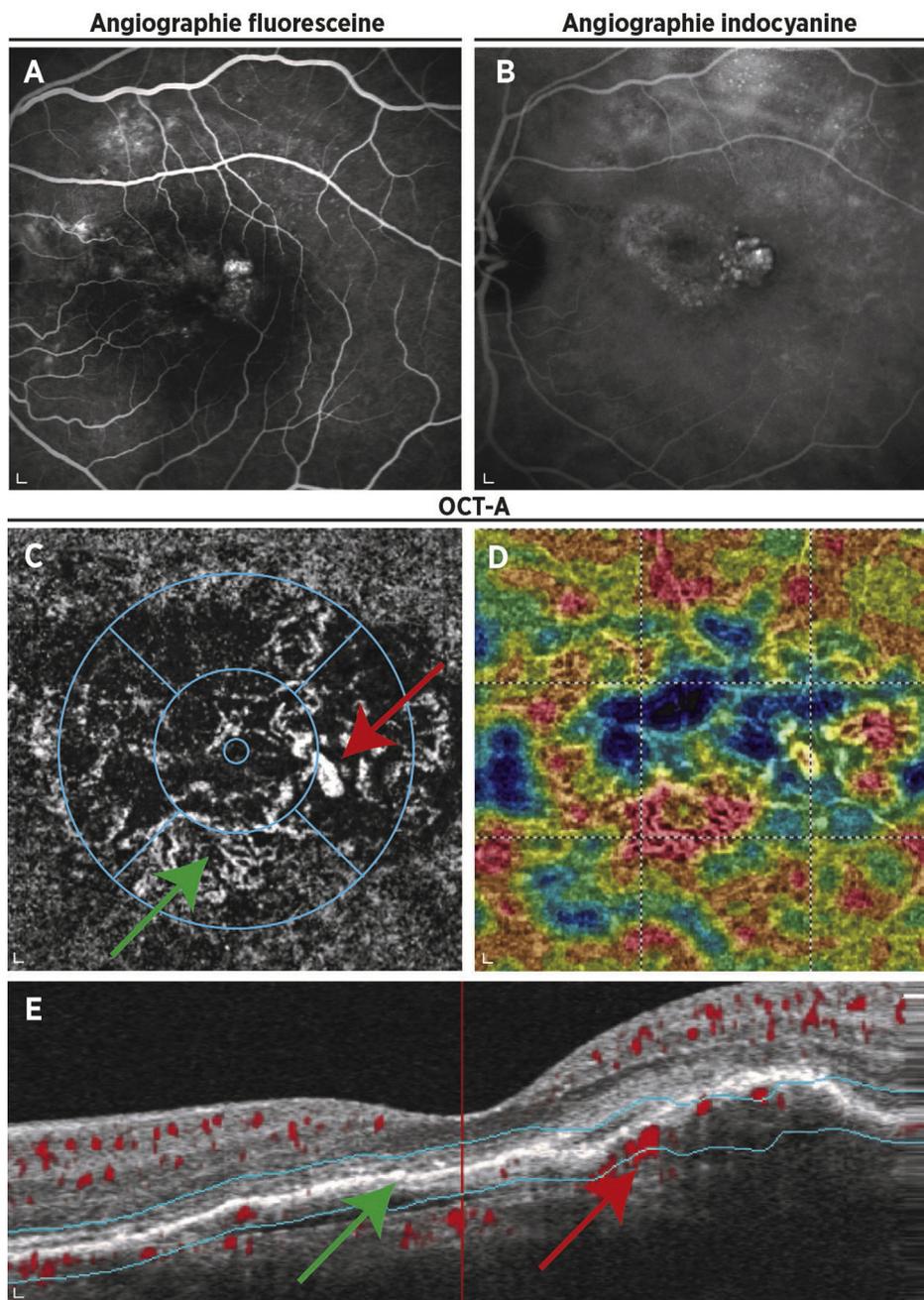


Figure 4. Imagerie multimodale d'une vasculopathie polypoïdale de type 1. A. Angiographie à la fluorescéine montrant une diffusion au temps intermédiaire dans la région maculaire en rapport avec les polypes et le branching vascular network (BVN) associé. B. Angiographie au vert d'indocyanine au temps tardif montrant dans région temporale de la macula plusieurs hyperfluorescences arrondies en rapport avec les polypes et une hyperfluorescence maculaire en rapport avec le branching vascular network associé. C, D, E. Image en OCT-A (C, E) avec cartographie des flux (D) montrant une segmentation passant au niveau des polypes et du BVN. La lésion polypoïdale apparaît comme une structure ronde hyperdense avec flux (flèche rouge) (C, E) et le BVN apparaît comme une lésion hyperdense avec flux (flèche verte) (C, E).

BVN en OCT-A (77,8 à 100 %) qui pourrait même être supérieur à l'ICGA [62,63]. En revanche, le taux de détection des polypes en OCT-A était beaucoup moins élevé et très hétérogène selon les études (17 à 92 %) [64–67].

L'analyse en OCT-A à la fois de l'angiogramme et des OCT-B scans a montré une sensibilité de 43,9 % et une spécificité de 87,1 % pour la détection de la VPC [68].

Synthèse sur l'imagerie multimodale

Le diagnostic de VPC repose donc sur l'imagerie multimodale associant les examens angiographiques (AF et ICGA) et l'OCT avec ses différentes évolutions techniques récentes. Il faut savoir évoquer ce diagnostic devant toute lésion néovasculaire résistante à un traitement anti-VEGF bien conduit.

L'ICGA reste l'examen de référence pour mettre en évidence les polypes. L'AF permet de détecter le BVN. L'OCT-B scan, l'OCT en face et l'OCT-A viennent compléter le bilan angiographique pour distinguer le BVN des lésions polypoidales et pour apprécier l'activité néovasculaire en montrant l'importance de l'exsudation intra et sous-rétinienne.

Prise en charge thérapeutique de la VPC

À la différence de la prise en charge thérapeutique de la DMLA exsudative, où les anti-VEGF restent le pilier du traitement, il existe pour la VPC plusieurs alternatives thérapeutiques. Celles-ci comprennent le traitement laser focal, la photothérapie dynamique (PDT) à la vertéporfine et les anti-VEGF (bévacizumab, ranibizumab, aflibercept) avec la possibilité d'utiliser la combinaison de ses différentes options.

Le laser focal

Le laser focal a un rôle d'occlusion thermique des polypes. Le traitement direct des polypes peut parfois être proposé en cas de localisation extra-fovéale ou extra-maculaire après repérage des polypes en ICG. Il consiste en une photo-coagulation directe des polypes et plus ou moins du BVN les reliant avec des impacts d'une durée plutôt longue. Ce traitement permet une stabilisation voir une amélioration de l'acuité visuelle (AV) dans 50 % des cas suivant les études [69–71] avec cependant un taux de récurrence assez important augmentant avec le temps, il est donc souvent nécessaire de retraiter les patients [63–65]. Le recul des études montre l'évolution possible vers des lésions cicatricielles irréversibles. Cheung et al. montre en 2013 sur une étude prospective l'intérêt de son association à un traitement anti-VEGF, avec 90 % de stabilité ou d'amélioration de l'AV à 1 an chez patients présentant des polypes extra-fovéolaires avec retentissement maculaire [72]. Le traitement laser pour la VPC n'est pas aujourd'hui un traitement de première intention est resté limité aux cas de VPC extra-fovéolaires.

La Photothérapie dynamique à la vertéporfine

La PDT joue un rôle d'occlusion vasculaire des polypes. Elle est indiquée en cas de polypes de localisation rétro ou juxta fovéale ou inter-papillo maculaire, le plus souvent en pleine fluence (50 J/cm²), ou en demi-fluence (25 J/cm²) selon certains auteurs [73]. La cible du spot laser doit couvrir à la fois les polypes et le BVN associé.

Avant l'avènement des anti-VEGF la PDT a montré une efficacité avec des résultats favorables qui ont été publiés dans de nombreuses études cliniques pour le traitement de la VPC [47,74]. Plusieurs études ont aussi démontré que la PDT n'est pas dénuée de risque avec des complications éventuelles tels que l'ischémie choroïdienne, l'atrophie du complexe choriocapillaire-épithélium pigmentaire, les déchirures de l'épithélium pigmentaire (EP), l'hémorragie sous rétiniennne ou vitréenne [75–77].

Avec plusieurs années d'expérience de traitement par monothérapie avec PDT, les résultats au long cours montrent des résultats moins favorables. En effet, une métaanalyse de

29 études a évalué les résultats de la PDT à 3 ans sur la VPC, montrant que la PDT améliore l'AV modérément à 1 an et la stabilise à 2 ans, mais l'effet est perdu après 2 ans en raison des récurrences, avec un taux de récurrence de 64 % et 77 % la 2^e et 3^e année [78].

Les Anti-VEGF en monothérapie

Les anti-VEGF jouent un rôle dans la réduction de l'exsudation de la VPC et sur l'occlusion vasculaire des polypes. L'efficacité des anti-VEGF dans la DMLA exsudative n'est plus à démontrer [79,80]. Plusieurs études ont aussi démontré que les anti-VEGF peuvent être efficaces avec des résultats favorables en termes de gain d'AV mais avec un taux d'occlusion des polypes moindre comparativement à la combithérapie [81,82].

L'étude EVEREST-I est la première étude randomisée contrôlée comparant la thérapie combinée avec IVR, à la monothérapie par PDT et la monothérapie par IVR chez 61 patients, avec comme critère principal le taux de régression des polypes à 6 mois. Celle-ci montre un gain d'acuité visuelle de 9,2 lettres avec un taux de régression complète des polypes de 28,6 % dans le groupe IVR [52].

L'étude LAPTOP est une autre étude randomisée contrôlée prospective et multicentrique de phase 4, comparant le traitement par PDT versus les injections intra-vitréennes de ranibizumab (IVR) en monothérapie en régime pro-re-nata (PRN). Dans le bras IVR seul, l'étude retrouve un gain d'AV significatif à 12 mois qui se maintient à 24 mois aux environs de +5 lettres. [83]. Dans son étude à 2 ans, Hikichi et al. avec le ranibizumab en régime PRN montrent des améliorations significatives de l'épaisseur centrale rétinienne et un gain d'AV des yeux atteints de VPC pendant la première année, mais au cours de la deuxième année les résultats étaient inférieurs à ceux de la première année avec une régression complète des polypes observée chez seulement 25 % des patients [84]. Miyata et al. viennent confirmer les mêmes résultats à 5 ans en montrant qu'un schéma PRN pour la VPC peut avoir un effet limité sur le maintien à long terme du gain d'AV [85].

Une autre étude de phase IIIb/IV prospective randomisée, contrôlée et multicentrique PLANET, est venue démontrer l'efficacité des IVT d'aflibercept (IVA) en monothérapie dans la VPC avec un schéma de traitement fixe en Q8 l'année 1 après une phase d'induction contenant 3 injections mensuelles puis possibilité de traiter en régime Treat & Extend l'année 2. En effet dans une analyse post hoc de l'étude VIEW sur une population japonaise, où le diagnostic de VPC a été confirmé (29 yeux soit 33 % des patients), les auteurs rapportent que les gains d'AV et la réduction de l'épaisseur rétinienne dans les yeux avec VPC et DMLA exsudative étaient comparables [86]. Plusieurs études ont confirmé l'efficacité des IVA en monothérapie dans la VPC. Les études VAULT, APOLLO montrent des gains d'AV de +9 et +8 lettres respectivement la première année et l'étude de Wolff et al. montre un gain d'AV de +13 lettres à la semaine 28. Dans ces 3 études, le taux de régression observée des lésions polypoidales est compris entre 62 à 70 % des cas à tout moment de l'étude aussi bien dans des populations asiatiques que caucasiennes [87–89]. À plus long terme Inoue et al. montrent à 3 ans un gain d'acuité visuelle de +5 lettres avec

aflibercept sans différence entre les deux régimes de traitement (IVT bimensuelles versus PRN) [90].

Aucune étude randomisée avec groupe contrôle n'a été réalisée à ce jour pour comparer directement les deux anti-VEGF en monothérapie pour la prise en charge de la VPC. L'étude rétrospective de Cho ne retrouve pas de différence significative sur le gain d'AV à 1 an chez les patients traités par IVA (+9,5 lettres) ou IVR (+8,5 lettres) [91]. Néanmoins, la régression des polypes était plus importante dans le groupe IVA vs IVR (39,5 % versus 21,6 % $p=0,007$).

Dans les études prospective, randomisées contrôlées et multicentriques EVEREST-II et PLANET que nous détaillerons après, les traitements par monothérapie en première intention avec les deux anti-VEGF (ranibizumab et aflibercept) sont favorables en termes de gain d'AV avec un contrôle de l'activité de la maladie (+5,1 lettres et 10,7 lettres respectivement à 1 an) [92,93]. Cependant la comparaison des gains d'AV entre ces deux études n'est pas possible en raison des critères d'inclusion différents (acuité visuelle, population, lésions) et des régimes de traitement différents (PRN pour EVEREST-II et fixe Q8 pour PLANET l'année 1) (Tableau 2).

Le traitement combiné par PDT et Anti-VEGF

Plusieurs études ont montré que les polypes régressent après monothérapie par PDT, mais il semble que ce traitement soit incomplet ou inactif sur le BVN associé aux polypes [94], ce qui expliquerait en partie les récurrences survenant après PDT à partir de nouvelles lésions polypoïdales provenant des branches du BVN persistant. Ainsi, la combinaison thérapeutique de la PDT à la vertéporfine avec ses effets angio-occlusifs et des anti-VEGF avec leurs effets anti-angiogéniques, anti-perméabilité et angio-occlusifs peuvent conduire à des effets synergiques du traitement avec pour but de limiter le nombre de retraitement, les taux de complications hémorragiques et le risque d'atrophie à long terme.

La séquence des traitements est assez variable selon les protocoles des études, elle peut être simultanée (PDT puis anti-VEGF le même jour) ou séquentielle (PDT et anti-VEGF espacés). Généralement, la PDT est réalisée en premier et est suivie d'une injection d'anti-VEGF le jour même ou dans les 24–48 heures. Une étude montre que le taux de régression des polypes est plus important quand la PDT est suivie par une IVT d'anti-VEGF comparativement à la réalisation d'une IVT d'anti-VEGF avant la PDT [95].

Une méta-analyse sur 2 études randomisées contrôlées et 9 études rétrospectives évaluant le traitement combiné versus PDT seule sur 543 cas d'une population asiatique montre qu'à 3 mois et 6 mois il n'existe aucune différence sur le gain d'AV, mais à 12 et 24 mois l'AV est significativement meilleure en cas de traitement combiné avec un moindre risque hémorragique [96]. Cependant la régression des polypes, la récurrence, la réduction de l'épaisseur rétinienne centrale et la résolution des décollements de l'épithélium pigmentaire ne différaient pas significativement entre les deux traitements à 24 mois.

L'étude EVEREST-I (qui est la première étude randomisée contrôlée comparant la thérapie combinée avec IVR, à la monothérapie par PDT et la monothérapie par IVR chez 61 patients) montre des taux de régression complète des

polypes significativement plus élevés dans les groupes thérapie combinée et PDT seule (77,8 % et 71,4 % respectivement) comparé à la monothérapie par IVR (28,6 %), mais cette étude n'a pas été conçue pour montrer une différence sur le gain d'AV entre les groupes [52].

EVEREST-II est venue confirmer les observations de l'étude EVEREST-I. EVEREST-II avait pour objectif de comparer un traitement combiné (PDT plus IVR) versus IVR en monothérapie sur une population asiatique de 322 patients. Le groupe traitement combiné a obtenu un gain d'AV statistiquement supérieur vs IVR en monothérapie (+8,3 lettres vs +5,1 lettres ; différence moyenne de +3,2 lettres avec intervalle de confiance à 95 % [0,4–6,1]) avec un taux d'occlusion des polypes supérieur (69,3 % contre 34,7 % ; $p < 0,001$) et une proportion plus élevée d'absence d'activité de la maladie (79,5 % contre 50,0 %) au 12^e mois comparativement à la monothérapie par IVR. Sur une période de 12 mois, le groupe recevant le traitement combiné a reçu en moyenne 5,2 IVR comparativement à 7,3 dans le groupe en monothérapie et le nombre moyen de traitements par PDT dans le bras traitement combiné était de 1,5 [92].

Ces résultats démontrent que le traitement combiné est supérieur en termes de gain d'AV, d'occlusion des polypes et peut tendre à diminuer la charge de traitement de la VPC comparativement au traitement par IVR en monothérapie.

L'étude PLANET est une autre étude randomisée contrôlée évaluant la thérapie anti-VEGF par IVA en monothérapie (induction puis injection fixe en Q8 la première année et possibilité de passer en régime Treat & Extend la deuxième année) versus la thérapie combinée avec PDT active de secours et différée, qui était possible seulement après la phase d'induction de 3 injections. Il s'agit d'une étude de non infériorité, multicentrique sur 318 patients avec une population de patients asiatiques et caucasiens. Les critères de réalisation de la PDT de secours étaient basés sur des critères stricts, à la fois fonctionnels (acuité visuelle), et anatomiques (OCT et ICG). Seulement 6,8 % des patients étaient éligibles aux critères de la PDT active de secours à l'évaluation initiale à 12 semaines dans le bras combiné. À 12 mois, les deux bras de traitement ont obtenu des gains d'AV similaires (+10,7 lettres et +10,8 lettres, respectivement dans les groupes IVA monothérapie et traitement combiné avec PDT active de secours) et des taux de régression complète des polypes (pas de lésion polypoïdale observée sur l'angiographie au vert indocyanine) comparables (38,9 % et 44,8 %). À cela s'ajoute que dans plus de 80 % des cas dans les deux bras (81,7 % et 89,5 % respectivement) il n'y n'avait pas de lésion polypoïdale active en OCT et/ou ICG. Dans cette étude, comme moins de 15 % des patients étaient finalement éligibles à la PDT de secours à 1 an, cela montre l'efficacité en monothérapie des injections d'aflibercept dans les VPC. Cependant, l'avantage potentiel de l'ajout de PDT ne peut être déterminé par le design de cette étude. Pour répondre à cette question un essai randomisé comparant la monothérapie par IVA au traitement combiné doit être conduit [93].

Récemment les résultats à 2 ans de l'étude PLANET (ARVO 2018 : paper 4949 : 2-year results of the PLANET study : intravitreal aflibercept alone and with rescue photodynamic therapy in polypoidal choroidal vasculopathy (Y Ogura for WK Lee—2 May 2018) confirment les résultats obtenus

Tableau 2 Tableau comparatif des études EVEREST II et PLANET.

	EVEREST II		PLANET	
Bras étudiés	IVR monothérapie + PDT placebo 3 + PRN	Combinaison PDT + IVR	IVA monothérapie + PDT placebo de secours 3 + régime fixe Q8	IVA + PDT active de secours
Régime de traitement pour l'anti-VEGF				
Proportion de patients présentant des BVN	94,4 %		81,8 %	
Proportion de patients présentant majoritairement des NVC classiques	0,6 %	2,4 %	14,6 %	8,1 %
MAVC moyenne initiale (lettres ETDRS)	61,2	61,1	57,7	59,0
Gain moyen de d'AV à 12 mois (lettres ETDRS)	+ 5	+ 8	+ 10,7	+ 10,7
Pourcentage de régression polypoïdale totale à 12 mois	35 %	69 %	39 %	45 %
Nombre moyen d'injections à 12 mois	7	5	8	8

IVR : Injection Intra-vitréenne de ranibizumab ; IVA : Injection Intra-vitréenne d'Affibercept ; PDT : photothérapie dynamique à la vertéporfine ; PRN : pro re nata

la première année, avec des gains d'AV qui se stabilisent ainsi que le pourcentage de patients sans signe d'activité de la maladie à l'OCT et l'ICG qui reste constant. Il existe une diminution des injections en régime Treat & Extend la deuxième année (4,6 IVT en moyenne dans les 2 groupes) et 83 % des patients de l'étude n'ont pas eu besoin d'un traitement de secours par PDT. Ces résultats confirment l'efficacité d'affibercept en monothérapie à 2 ans.

Des études rétrospectives montrent que la combinaison thérapeutique PDT et IVA comme traitement initial pour la VPC est supérieure à la monothérapie en termes de stabilisation de la maladie avec moins d'injections, un taux d'occlusion plus élevé et avec un gain d'AV équivalent à 12 mois [97,98].

Il est plausible que l'affibercept soit plus efficace que le ranibizumab en monothérapie et que l'utilisation de la PDT en complément soit favorable dans le traitement de la VPC. En effet l'affibercept se lie à tous les isomères du VEGF A, et B et au PIGF avec une affinité 140 fois supérieure au ranibizumab [99]. De nombreuses études rapportent une amélioration significative des signes exsudatifs de patients avec VPC, traités par ranibizumab ou bévacizumab et réfractaires [100,101], après switch pour l'affibercept.

Plusieurs auteurs soulèvent la possibilité de différer la PDT après une phase d'induction avec 3 injections. L'étude FUJISAN a comparé les résultats de la PDT initiale ou différée combinée aux IVR. Chez les patients qui répondaient aux critères de PDT, un traitement par PDT différée a été effectué (17/31 patients). Les résultats montrent des résultats similaires en termes de gain d'acuité visuelle et de taux d'occlusion des polypes à un an mais avec un nombre

d'injections supérieur dans le groupe PDT différé (6,8 versus 4,5) [102].

Algorithme de traitement

Fig. 5 Algorithme de traitement des VPC (détails des encadrés 1, 2a, 2b encadrés 1, 2a, 2b, 3, 4, 4a, 4b1 4b2 ci-dessous).

(1) Devant toute suspicion de diagnostic de VPC ou une réponse insuffisante à un traitement anti-VEGF bien conduit une angiographie complémentaire au vert d'indocyanine doit être réalisée pour faire le diagnostic de VPC. L'ICG reste le gold standard, cependant l'aspect en SD-OCT qui est très évocateur de la VPC et l'OCT-A peuvent être associés comme outils complémentaires pour confirmer le diagnostic. (2a) En cas de VPC de localisation périphérique ou de localisation péri-papillaire nasale, il n'existe pas de consensus ou d'étude sur la prise en charge thérapeutique. Cependant plusieurs études montrent une évolution spontanément favorable sans retentissement visuel dans la majorité des cas. Dans certains cas à risque (monophtalme, hémorragie intra-vitréenne, hématome menaçant la macula) un traitement laser focal ou une PDT plus ou moins associé aux anti-VEGF est préconisé. (2) En cas de VPC de localisation « largement » extra-maculaire (au-delà de 4000-6000 µm) ou interpapillo-maculaire (IPM) avec un retentissement maculaire. Un traitement combinant la PDT ou le laser focal argon associé à un anti-VEGF pourra être proposé en première intention. Si les conditions de réalisation du laser ou de la PDT sont compliquées (localisation à risque proche du nerf optique, cataracte dense, lésions multiples ou de très

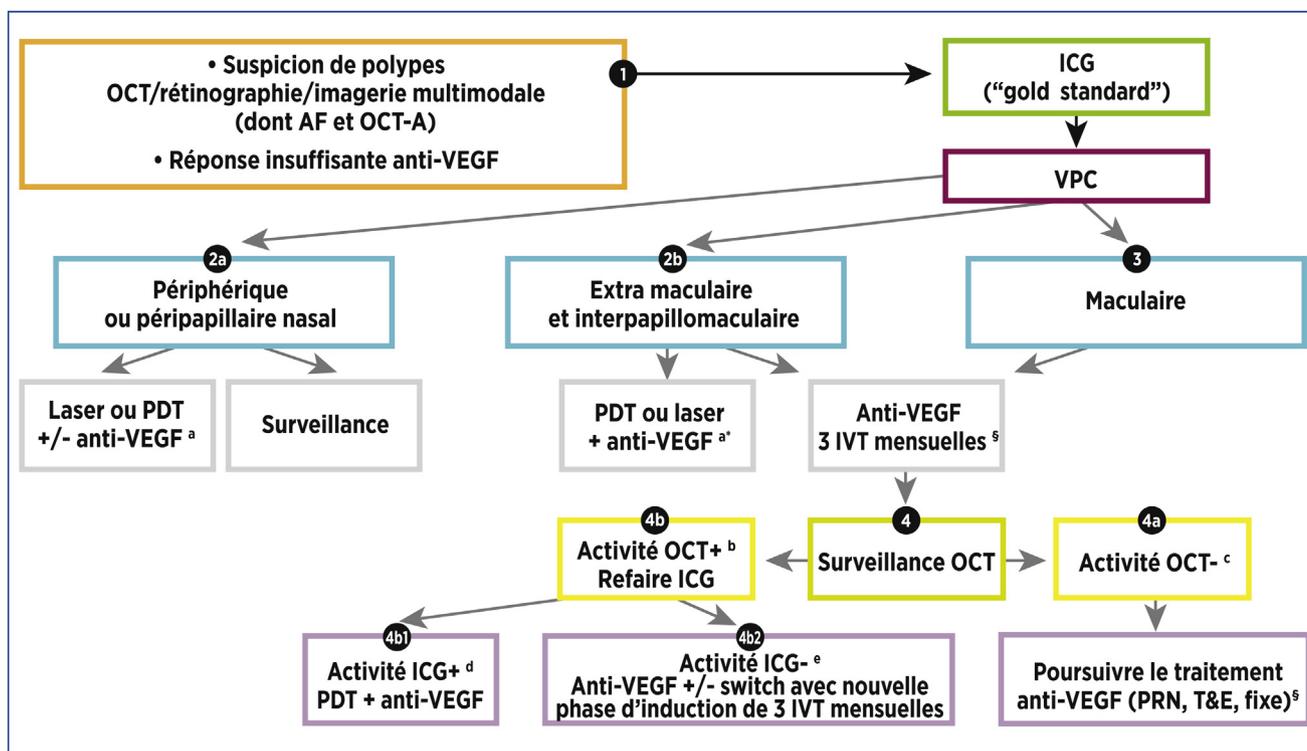


Figure 5. Algorithme de traitement des VPC. PDT : photothérapie dynamique à la vertéporfine. VPC : vasculopathie polypoidale choroïdienne. ^a. Si possible, réaliser la PDT et l’injection la même journée ; dans les 24 à 48 h sinon. ^b. OCT+ : décollement séreux rétinien (DSR), logettes, exsudation. ^c. OCT- : absence de DSR, absence de logette, absence d’exsudation et de DEP. ^d. ICG+ : remplissage des polypes. ^e. ICG- : absence de remplissage des polypes, occlusion des polypes. * . Si les conditions de réalisation du laser ou de la PDT sont compliquées (localisation à risque proche du nerf optique, cataracte dense, lésions multiples ou de très grandes tailles, hémorragie rétinienne dense) un traitement par anti-VEGF avec 3 injections intra-vitréennes mensuelles en monothérapie pourra être proposé d’emblée. [§]En cas d’observance thérapeutique limitée (accès aux soins limité, personne à mobilité réduite, observance médiocre) un traitement d’emblée ou différé par thérapie combinée (PDT et anti-VEGF) pourra être proposé.

grandes tailles, hémorragie rétinienne dense) un traitement par anti-VEGF avec une phase d’induction de 3 injections intra-vitréennes mensuelles en monothérapie pourra être proposé en première intention avec une réévaluation ultérieure. Dans les cas de polypes IPM, le bénéfice démontré de la combithérapie par plusieurs études et le risque moindre des complications de la PDT dans la région extra-maculaire en constituent un traitement de choix. En cas de combithérapie, la PDT (le plus souvent en pleine fluence (50 J/cm²), ou en demi-fluence (25 J/cm²) est réalisée en premier et est suivie d’une injection d’anti-VEGF le jour même de préférence ou dans les 24–48 heures. (3) En cas de VPC maculaire. Les résultats des études EVEREST-II et PLANET ont montré que la monothérapie par anti-VEGF donne d’excellents résultats visuels avec un taux d’occlusion des polypes significatifs à un an. Au vu des bons résultats des études cliniques sur la monothérapie et de la difficulté d’accès à la PDT un traitement initial par monothérapie avec anti-VEGF est acceptable d’autant plus si l’acuité visuelle initiale est bonne (en raison des risques liés à la PDT), ou que le patient présente des contre-indications à la PDT (porphyrie, hypersensibilité) ou que les conditions de réalisation sont compliquées (cataracte dense, lésions multiples ou de très grandes tailles, hémorragie rétinienne dense). Si un traitement par monothérapie est débuté le patient doit être informé d’un suivi régulier et la possibilité d’injections

multiples (en moyenne 8 sur 12 mois) pour obtenir le même bénéfice visuel que celui décrit dans les essais cliniques. En cas d’observance thérapeutique compromise ou limitée (accès aux soins limité, personne à mobilité réduite, observance médiocre) un traitement d’emblée ou différé par thérapie combinée (PDT et anti-VEGF) pourra être proposé. En cas de combithérapie, la PDT (le plus souvent en pleine fluence (50 J/cm²), ou en demi-fluence (25 J/cm²) est réalisée en premier et est suivie d’une injection d’anti-VEGF le jour même de préférence ou dans les 24–48 heures. (4) Bilan après induction par 3 injections mensuelles d’anti-VEGF. Un bilan fonctionnel (mesure de l’acuité visuelle) et anatomique avec imagerie par SD-OCT est préconisé après traitement d’induction par monothérapie. (4A) En cas d’absence de signes exsudatifs en OCT, aucune imagerie complémentaire n’est nécessaire. En effet, en raison de la difficulté d’accès à l’ICG et l’absence de modification de la conduite thérapeutique, l’ICG ne trouve pas d’utilité dans ce cas. Le traitement par anti-VEGF en monothérapie peut être poursuivi selon le régime souhaité (PRN, Treat & Extend, Q8) si l’observance thérapeutique est possible dans le cas contraire un traitement par thérapie combinée (PDT et anti-VEGF) pourra être proposé. (4B) En cas de signes exsudatifs en SD-OCT, un bilan d’imagerie complémentaire avec ICG reste utile pour évaluer le degré d’occlusion des polypes. (4B1) En cas de non occlusion des polypes un



traitement complémentaire par thérapie combinée est préconisé. (4B2) Si l'occlusion des polypes est avérée le traitement par monothérapie est poursuivi plus ou moins associé à un switch thérapeutique (avec une nouvelle phase d'induction) entre les deux molécules disposant d'une autorisation de mise sur le marché (ranibizumab vers aflibercept et vice versa).

Conclusion

En conclusion pour le diagnostic de la VPC, l'ICG reste le Gold Standard pour le diagnostic et le suivi. L'aspect en OCT est très évocateur de la VPC et la résolution actuelle de l'OCT-A n'est pas suffisante pour remplacer l'ICG dans la VPC. Enfin, il faut savoir réévaluer le diagnostic de DMLA avec une ICG si la réponse thérapeutique est insuffisante pour détecter la présence d'une VPC.

Concernant la thérapeutique, en raison du coût et du remboursement de la PDT à la vertéporfine en France, le traitement combiné ne doit pas être forcément relayé au second plan. Néanmoins, le caractère différé de la PDT ne constitue pas pour le patient une perte de chance et une monothérapie par anti-VEGF est envisageable pour débiter un traitement. Beaucoup de questions restent en suspens sur la prise en charge de la VPC. En cas de VPC de type 1 ou de type 2, quel traitement doit être privilégié ? Les deux anti-VEGF ont-ils la même efficacité en termes de gain d'AV et d'occlusion des polypes. Est-ce que les études sur les populations asiatiques sont-elles transposables à la population caucasienne ? En cas d'hyperperméabilité choroïdienne à l'ICG l'efficacité des anti-VEGF en monothérapie est-elle moindre ? Faut-il réaliser une PDT demie fluence ou pleine fluence en sachant que les données actuelles sur la PDT sont basées principalement sur des études utilisant la PDT à pleine fluence.

Il persiste d'importantes interrogations dans notre compréhension de la VPC, plusieurs études sont encore nécessaires pour approfondir nos connaissances sur la VPC.

Remerciements

Cet article a été rédigé avec le soutien du laboratoire Bayer.

Déclaration de liens d'intérêts

M.S. Interventions ponctuelles : activités de conseil pour Allergan, Bayer, Novartis.

D.S. Aucun lien d'intérêt.

SNB. Interventions ponctuelles : activités de conseil pour Bayer.

CA. Liens d'intérêts avec Bayer, Novartis, Allergan, Thea, Optos et Heidelberg Engineering.

C.C-G. Essais cliniques pour Bayer, Novartis, Allergan, Roche. Interventions ponctuelles : activités de conseil pour Alcon, Bayer, Novartis, Allergan, Horus, Roche, Bausch And Lomb. Soutien à la recherche pour Théa, Horus, Novartis, Bayer.

ES. Liens d'intérêts avec Bayer, Allergan, Novartis, Thea, Roche.

M. M-F. Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal pour BIOEQ GMBH, BAYER HEALTHCARE SAS, STREETLAB, EYEVENSYS, AXONAL, OPTHEA LIMITED, PPD FRANCE SAS.

Références

- [1] Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina Phila Pa* 1990;10:1–8.
- [2] Dansingani KK, Gal-Or O, Sada SR, Yannuzzi LA, Freund KB. Understanding aneurysmal type 1 neovascularization (polypoidal choroidal vasculopathy): a lesson in the taxonomy of "expanded spectra" - a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2018;46:189–200, <http://dx.doi.org/10.1111/ceo.13114>.
- [3] Imamura Y, Engelbert M, Iida T, Freund KB, Yannuzzi LA. Polypoidal choroidal vasculopathy: a review. *Surv Ophthalmol* 2010;55:501–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2010.03.004>.
- [4] Wong TY, Zheng Y, Jonas JB, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, et al. Prevalence and causes of vision loss in East Asia: 1990-2010. *Br J Ophthalmol* 2014;98:599–604, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304047>.
- [5] Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e106–16, [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70145-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70145-1).
- [6] Honda S, Matsumiya W, Negi A. Polypoidal choroidal vasculopathy: clinical features and genetic predisposition. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd* 2014;231:59–74, <http://dx.doi.org/10.1159/000355488>.
- [7] Sho K, Takahashi K, Yamada H, Wada M, Nagai Y, Otsuji T, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: incidence, demographic features, and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 2003;121:1392–6, <http://dx.doi.org/10.1001/archophth.121.10.1392>.
- [8] Hayashi H, Yamashiro K, Gotoh N, Nakanishi H, Nakata I, Tsujikawa A, et al. CFH and ARMS2 variations in age-related macular degeneration, polypoidal choroidal vasculopathy, and retinal angiomatous proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:5914–9, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.10-5554>.
- [9] Maruko I, Iida T, Saito M, Nagayama D, Saito K. Clinical characteristics of exudative age-related macular degeneration in Japanese patients. *Am J Ophthalmol* 2007;144:15–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2007.03.047>.
- [10] Yoshimura N. Age-related macular degeneration in the Japanese. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2016;120:163–88 [discussion 189].
- [11] Tsujikawa A, Akagi-Kurashige Y, Yuzawa M, Ishibashi T, Nakanishi H, Nakatani E, et al. Baseline data from a multicenter, 5-year, prospective cohort study of Japanese age-related macular degeneration: an AMD2000 report. *Jpn J Ophthalmol* 2018;62:127–36, <http://dx.doi.org/10.1007/s10384-017-0556-3>.
- [12] Chang Y-C, Wu W-C. Polypoidal choroidal vasculopathy in Taiwanese patients. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye* 2009;40:576–81, <http://dx.doi.org/10.3928/15428877-20091030-07>.
- [13] Wen F, Chen C, Wu D, Li H. Polypoidal choroidal vasculopathy in elderly Chinese patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 2004;42:625–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-003-0667-z>.
- [14] Liu Y, Wen F, Huang S, Luo G, Yan H, Sun Z, et al. Subtype lesions of neovascular age-related macular degeneration in

- Chinese patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 2007;245:1441–5, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-007-0575-8>.
- [15] Song SJ, Youm DJ, Chang Y, Yu HG. Age-related macular degeneration in a screened South Korean population: prevalence, risk factors, and subtypes. *Ophthalmic Epidemiol* 2009;16:304–10.
- [16] Byeon SH, Lee SC, Oh H-S, Kim SS, Koh HJ, Kwon OW. Incidence and clinical patterns of polypoidal choroidal vasculopathy in Korean patients. *Jpn J Ophthalmol* 2008;52:57–62, <http://dx.doi.org/10.1007/s10384-007-0498-2>.
- [17] Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ, Costa DL, Yannuzzi LA. Polypoidal choroidal vasculopathy. *Surv Ophthalmol* 2004;49:25–37.
- [18] Hatz K, Prünte C. Polypoidal choroidal vasculopathy in Caucasian patients with presumed neovascular age-related macular degeneration and poor ranibizumab response. *Br J Ophthalmol* 2014;98:188–94, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-303444>.
- [19] Lafaut BA, Leys AM, Snyers B, Rasquin F, De Laey JJ. Polypoidal choroidal vasculopathy in Caucasians. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 2000;238:752–9.
- [20] Pereira FB, Veloso CE, Kokame GT, Nehemy MB. Characteristics of Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Brazilian Patients. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd* 2015;234:233–42, <http://dx.doi.org/10.1159/000439359>.
- [21] Wong CW, Wong TY, Cheung CMG. Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Asians. *J Clin Med* 2015;4:782–821, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm4050782>.
- [22] Yasuda M, Kiyohara Y, Hata Y, Arakawa S, Yonemoto K, Doi Y, et al. Nine-year incidence and risk factors for age-related macular degeneration in a defined Japanese population the Hisayama study. *Ophthalmology* 2009;116:2135–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.04.017>.
- [23] You QS, Xu L, Yang H, Li YB, Wang S, Wang JD, et al. Five-year incidence of age-related macular degeneration: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology* 2012;119:2519–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.06.043>.
- [24] Cackett P, Yeo I, Cheung CMG, Vithana EN, Wong D, Tay WT, et al. Relationship of smoking and cardiovascular risk factors with polypoidal choroidal vasculopathy and age-related macular degeneration in Chinese persons. *Ophthalmology* 2011;118:846–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.09.026>.
- [25] Chung Y-R, Seo EJ, Kim YH, Yang H, Lee K. Hypertension as a risk factor for recurrent subretinal hemorrhage in polypoidal choroidal vasculopathy. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol* 2016;51:348–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjo.2016.02.012>.
- [26] Ma L, Li Z, Liu K, Rong SS, Brelen ME, Young AL, et al. Association of Genetic Variants with Polypoidal Choroidal Vasculopathy: A Systematic Review and Updated Meta-analysis. *Ophthalmology* 2015;122:1854–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.05.012>.
- [27] Nakashizuka H, Mitsumata M, Okisaka S, Shimada H, Kawamura A, Mori R, et al. Clinicopathologic Findings in Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4729–37, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.08-2134>.
- [28] Kuroiwa S, Tateiwa H, Hisatomi T, Ishibashi T, Yoshimura N. Pathological features of surgically excised polypoidal choroidal vasculopathy membranes. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004;32:297–302, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-9071.2004.00827.x>.
- [29] Coscas G, Lupidi M, Coscas F, Benjelloun F, Zerbib J, Dirani A, et al. Toward a specific classification of polypoidal choroidal vasculopathy: idiopathic disease or subtype of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:3187–95, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.14-16236>.
- [30] Nakai S, Honda S, Miki A, Matsumiya W, Nakamura M. Comparison of the 12-month outcomes of intravitreal ranibizumab between two angiographic subtypes of polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmologica* 2017;237:123–7, <http://dx.doi.org/10.1159/000455273>.
- [31] Yeung L, Kuo C-N, Chao A-N, Chen K-J, Wu W-C, Lai C-H, et al. Angiographic subtypes of polypoidal choroidal vasculopathy in Taiwan: a prospective multicenter study. *RETINA* 2018;38:263, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000001556>.
- [32] Kawamura A, Yuzawa M, Mori R, Haruyama M, Tanaka K. Indocyanine green angiographic and optical coherence tomographic findings support classification of polypoidal choroidal vasculopathy into two types. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2013;91:e474–81, <http://dx.doi.org/10.1111/aos.12110>.
- [33] Okubo A, Sameshima M, Uemura A, Kanda S, Ohba N. Clinicopathological correlation of polypoidal choroidal vasculopathy revealed by ultrastructural study. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1093–8.
- [34] Tan CSH, Ngo WK, Lim LW, Lim TH. A novel classification of the vascular patterns of polypoidal choroidal vasculopathy and its relation to clinical outcomes. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1528–33, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305059>.
- [35] Tan CS, Lim LW, Ngo WK, Lim TH, Study EVEREST Group. EVEREST Report 5: clinical outcomes and treatment response of polypoidal choroidal vasculopathy subtypes in a multicenter, randomized controlled trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:889–96, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.17-22683>.
- [36] Lee WK, Baek J, Dansingani KK, Lee JH, Freund KB. Choroidal morphology in eyes with polypoidal choroidal vasculopathy and normal or subnormal subfoveal choroidal thickness. *Retina Phila Pa* 2016;36(1):S73–82, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000001346>.
- [37] Jeong S, Sagong M. Short-term efficacy of intravitreal aflibercept depending on angiographic classification of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2017;101:758–63, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309144>.
- [38] Lorentzen TD, Subhi Y, Sørensen TL. Prevalence of polypoidal choroidal vasculopathy in white patients with exudative age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *Retina Phila Pa* 2017, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000001872>.
- [39] Cackett P, Wong D, Yeo I. A classification system for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina Phila Pa* 2009;29:187–91, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0b013e318188c839>.
- [40] Tsujikawa A, Sasahara M, Otani A, Gotoh N, Kameda T, Iwama D, et al. Pigment epithelial detachment in polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2007;143:102–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2006.08.025>.
- [41] Yannuzzi LA, Freund KB, Goldbaum M, Scassellati-Sforzolini B, Guyer DR, Spaide RF, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2000;107:767–77.
- [42] Baillif-Gostoli S, Quaranta-El Maftouhi M, Mauget-Fajssé M. Polypoidal choroidal vasculopathy in a patient with angiod streaks secondary to pseudoxanthoma elasticum. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 2010;248:1845–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-010-1328-7>.
- [43] Mauget-Fajssé M, Cornut P-L, Quaranta El-Maftouhi M, Leys A. Polypoidal choroidal vasculopathy in tilted disk syndrome and high myopia with staphyloma. *Am J Ophthalmol* 2006;142:970–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2006.06.063>.
- [44] Goldman DR, Freund KB, McCannel CA, Sarraf D. Peripheral polypoidal choroidal vasculopathy as a cause

- of peripheral exudative hemorrhagic chorioretinopathy: a report of 10 eyes. *Retina Phila Pa* 2013;33:48–55, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0b013e31825f12a>.
- [45] Yamagishi T, Koizumi H, Yamazaki T, Kinoshita S. Fundus autofluorescence in polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology* 2012;119:1650–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.02.016>.
- [46] Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 1991;109:1242–57.
- [47] Silva RM, Figueira J, Cachulo ML, Duarte L, Faria de Azevedo JR, Cunha-Vaz JG. Polypoidal choroidal vasculopathy and photodynamic therapy with verteporfin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:973–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-005-1139-4>.
- [48] Tamura H, Tsujikawa A, Otani A, Gotoh N, Sasahara M, Kameda T, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy appearing as classic choroidal neovascularisation on fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1152–9, <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2006.112318>.
- [49] Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson J, Orlach DA. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina Phila Pa* 1995;15:100–10.
- [50] Japanese Study Group of Polypoidal Choroidal Vasculopathy. Criteria for diagnosis of polypoidal choroidal vasculopathy. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2005;109:417–27.
- [51] Gomi F, Sawa M, Mitarai K, Tsujikawa M, Tano Y. Angiographic lesion of polypoidal choroidal vasculopathy on indocyanine green and fluorescein angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 2007;245:1421–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-007-0564-y>.
- [52] Koh A, Lee WK, Chen L-J, Chen S-J, Hashad Y, Kim H, et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina Phila Pa* 2012;32:1453–64, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182491e8>.
- [53] Okubo A, Ito M, Sameshima M, Uemura A, Sakamoto T. Pulsatile blood flow in the polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology* 2005;112:1436–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.03.017>.
- [54] Byeon SH, Lew YJ, Lee SC, Kwon OW. Clinical features and follow-up results of pulsating polypoidal choroidal vasculopathy treated with photodynamic therapy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2010;88:660–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01517.x>.
- [55] Iijima H, Imai M, Gohdo T, Tsukahara S. Optical coherence tomography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 1999;127:301–5.
- [56] Iijima H, Iida T, Imai M, Gohdo T, Tsukahara S. Optical coherence tomography of orange-red subretinal lesions in eyes with idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2000;129(10.1016/S0002-93949900253-6):21–6.
- [57] Sato T, Kishi S, Watanabe G, Matsumoto H, Mukai R. Tomographic features of branching vascular networks in polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina Phila Pa* 2007;27:589–94, <http://dx.doi.org/10.1097/01.iae.0000249386.63482.05>.
- [58] Kim JH, Kang SW, Kim T-H, Kim SJ, Ahn J. Structure of polypoidal choroidal vasculopathy studied by colocalization between tomographic and angiographic lesions. *Am J Ophthalmol* 2013;156:974–8000, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2013.06.013>.
- [59] Sayanagi K, Gomi F, Akiba M, Sawa M, Hara C, Nishida K. En-face high-penetration optical coherence tomography imaging in polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2015;99:29–35, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304658>.
- [60] Semoun O, Coscas F, Coscas G, Lalloum F, Srour M, Souied EH. En face enhanced depth imaging optical coherence tomography of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2016;100:1028–34, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307494>.
- [61] Srour M, Querques G, Semoun O, El Ameen A, Miere A, Sikorav A, et al. Optical coherence tomography angiography characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2016;100:1489–93, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307892>.
- [62] Wang M, Zhou Y, Gao SS, Liu W, Huang Y, Huang D, et al. Evaluating polypoidal choroidal vasculopathy with optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:526–32, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.15-18955>.
- [63] Takayama K, Ito Y, Kaneko H, Kataoka K, Sugita T, Maruko R, et al. Comparison of indocyanine green angiography and optical coherence tomographic angiography in polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye Lond Engl* 2017;31:45–52, <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2016.232>.
- [64] Inoue M, Balaratnasingam C, Freund KB. Optical coherence tomography angiography of polypoidal choroidal vasculopathy and polypoidal choroidal neovascularization. *Retina Phila Pa* 2015;35:2265–74, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000000777>.
- [65] Kim JY, Kwon OW, Oh HS, Kim SH, You YS. Optical coherence tomography angiography in patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 2016;254:1505–10, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-015-3228-3>.
- [66] Cheung CMG, Yanagi Y, Mohla A, Lee SY, Mathur R, Chan CM, et al. Characterization and differentiation of polypoidal choroidal vasculopathy using swept source optical coherence tomography angiography. *Retina Phila Pa* 2017;37:1464–74, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000001391>.
- [67] Tanaka K, Mori R, Kawamura A, Nakashizuka H, Wakatsuki Y, Yuzawa M. Comparison of OCT angiography and indocyanine green angiographic findings with subtypes of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2017;101:51–5, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309264>.
- [68] de Carlo TE, Kokame GT, Kaneko KN, Lian R, Lai JC, Wee R. Sensitivity and specificity of detecting polypoidal choroidal vasculopathy with en face optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography. *Retina Phila Pa* 2018, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000002139>.
- [69] Yuzawa M, Mori R, Haruyama M. A study of laser photocoagulation for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2003;47:379–84, [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-5155\(03\)00042-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-5155(03)00042-X).
- [70] Lee M-W, Yeo I, Wong D, Ang C-L. Argon laser photocoagulation for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye Lond Engl* 2009;23:145–8, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.eye.6702955>.
- [71] Wong RLM, Lai TYY. Polypoidal choroidal vasculopathy: an update on therapeutic approaches. *J Ophthalmic Vis Res* 2013;8:359–71.
- [72] Gemmy Cheung CM, Yeo I, Li X, Mathur R, Lee SY, Chan CM, et al. Argon laser with and without anti-vascular endothelial growth factor therapy for extrafoveal polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2013;155:295–3040, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2012.08.002>.

- [73] Yamashita A, Shiraga F, Shiragami C, Shirakata Y, Fujiwara A. Two-year results of reduced-fluence photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2013;155:96–1020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2012.06.027>.
- [74] Leal S, Silva R, Figueira J, Cachulo ML, Pires I, De JA, et al. Photodynamic therapy with verteporfin in polypoidal choroidal vasculopathy: results after 3 years of follow-up. *Retina Phila Pa* 2010;30:1197–205, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181d37486>.
- [75] Lo Giudice G, De Belvis V, Piermarocchi S, Galan A, Prosdocimo G. Acute visual loss and chorioretinal infarction after photodynamic therapy combined with intravitreal triamcinolone. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:652–5, <http://dx.doi.org/10.1177/112067210801800429>.
- [76] Kim S-W, Oh J, Oh IK, Huh K. Retinal pigment epithelial tear after half fluence PDT for serous pigment epithelial detachment in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye* 2009;40:300–3.
- [77] Klais CM, Ober MD, Freund KB, Ginsburg LH, Luckie A, Mauget-Fayssse M, et al. Choroidal infarction following photodynamic therapy with verteporfin. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1149–53, <http://dx.doi.org/10.1001/archophth.123.8.1149>.
- [78] Wong CW, Cheung CM, Mathur R, Li X, Chan CM, Yeo I, et al. Three-year results of polypoidal choroidal vasculopathy treated with photodynamic therapy: retrospective study and systematic review. *Retina Phila Pa* 2015;35:1577–93, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000000499>.
- [79] Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419–31, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa054481>.
- [80] Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537–48, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.006>.
- [81] Hikichi T, Higuchi M, Matsushita T, Kosaka S, Matsushita R, Takami K, et al. Factors predictive of outcomes 1 year after 3 monthly ranibizumab injections and as-needed reinjections for polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Retina Phila Pa* 2013;33:1949–58, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0b013e31828bcafa>.
- [82] Kang HM, Koh HJ. Long-term visual outcome and prognostic factors after intravitreal ranibizumab injections for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2013;156:652–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2013.05.038>.
- [83] Oishi A, Miyamoto N, Mandai M, Honda S, Matsuoka T, Oh H, et al. LAPTOP study: a 24-month trial of verteporfin versus ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology* 2014;121:1151–2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.12.037>.
- [84] Hikichi T, Higuchi M, Matsushita T, Kosaka S, Matsushita R, Takami K, et al. Results of 2 years of treatment with as-needed ranibizumab reinjection for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2013;97:617–21, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-302652>.
- [85] Miyata M, Ooto S, Yamashiro K, Tamura H, Hata M, Ueda-Arakawa N, et al. Five-year visual outcomes after anti-VEGF therapy with or without photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2018, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-311963>.
- [86] Ogura Y, Terasaki H, Gomi F, Yuzawa M, Iida T, Honda M, et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept injection in wet age-related macular degeneration: outcomes in the Japanese subgroup of the VIEW 2 study. *Br J Ophthalmol* 2015;99:92–7, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305076>.
- [87] Lee JE, Shin JP, Kim HW, Chang W, Kim YC, Lee SJ, et al. Efficacy of fixed-dosing aflibercept for treating polypoidal choroidal vasculopathy: 1-year results of the VAULT study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 2017;255:493–502, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-016-3489-5>.
- [88] Oshima Y, Kimoto K, Yoshida N, Fujisawa K, Sonoda S, Kubota T, et al. One-year outcomes following intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients: The APOLLO Study. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd* 2017;238:163–71, <http://dx.doi.org/10.1159/000477448>.
- [89] Wolff B, Vasseur V, Cahuzac A, Coscas F, Castelnovo L, Favard C, et al. Aflibercept treatment in polypoidal choroidal vasculopathy: results of a prospective study in a Caucasian population. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd* 2018:1–5, <http://dx.doi.org/10.1159/000488808>.
- [90] Maruyama-Inoue M, Sato S, Yamane S, Kadonoso K. Intravitreal injection of aflibercept in patients with polypoidal choroidal vasculopathy: a 3-year follow-up. *Retina Phila Pa* 2018;38:2001–9, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000001818>.
- [91] Cho HJ, Kim KM, Kim HS, Han JI, Kim CG, Lee TG, et al. Intravitreal aflibercept and ranibizumab injections for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2016;165:1–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2016.02.019>.
- [92] Koh A, Lai TYY, Takahashi K, Wong TY, Chen L-J, Ruamviboonsuk P, et al. Efficacy and safety of ranibizumab with or without verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:1206–13, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.4030>.
- [93] Lee WK, Iida T, Ogura Y, Chen S-J, Wong TY, Mitchell P, et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy in the PLANET study: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2018;136:786–93, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.1804>.
- [94] Lee WK, Lee PY, Lee SK. Photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: vaso-occlusive effect on the branching vascular network and origin of recurrence. *Jpn J Ophthalmol* 2008;52:108–15, <http://dx.doi.org/10.1007/s10384-007-0501-y>.
- [95] Zhao M, Zhou H-Y, Xu J, Zhang F, Wei W-B, Liu N-P. Combined photodynamic therapy and ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: a 2-year result and systematic review. *Int J Ophthalmol* 2017;10:413–22, <http://dx.doi.org/10.18240/ijo.2017.03.14>.
- [96] Wang W, He M, Zhang X. Combined intravitreal Anti-VEGF and photodynamic therapy versus photodynamic monotherapy for polypoidal choroidal vasculopathy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PLOS ONE* 2014;9:e110667, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0110667>.
- [97] Kikushima W, Sakurada Y, Sugiyama A, Tanabe N, Kume A, Iijima H. Comparison of initial treatment between 3-monthly intravitreal aflibercept monotherapy and combined photodynamic therapy with single intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 2017;255:311–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-016-3467-y>.
- [98] Takayama K, Kaneko H, Kataoka K, Hattori K, Ra E, Tsunekawa T, et al. Comparison between 1-year outcomes of aflibercept with and without photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: retrospective observation study.

- PLOS ONE 2017;12:e0176100, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0176100>.
- [99] Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol* 2008;92:667–8, <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2007.134874>.
- [100] Kokame GT, Lai JC, Wee R, Yanagihara R, Shantha JG, Ayabe J, et al. Prospective clinical trial of Intravitreal aflibercept treatment for Polypoidal choroidal vasculopathy with hemorrhage or exudation (EPIC study): 6 month results. *BMC Ophthalmol* 2016;16:127, <http://dx.doi.org/10.1186/s12886-016-0305-2>.
- [101] Kawashima Y, Oishi A, Tsujikawa A, Yamashiro K, Miyake M, Ueda-Arakawa N, et al. Effects of aflibercept for ranibizumab-resistant neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 2015;253:1471–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-014-2838-5>.
- [102] Gomi F, Oshima Y, Mori R, Kano M, Saito M, Yamashita A, et al. Initial versus delayed photodynamic therapy in combination with ranibizumab for treatment of polypoidal choroidal vasculopathy: the Fujisan study. *Retina Phila Pa* 2015;35:1569–76, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000000526>.