L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

DMLA : quoi de neuf ?

→ **T. DESMETTRE**
Centre d'imagerie de Laser
et de Réadaptation Basse Vision,
LAMBERSART.

L'année 2011 et ce début d'année 2012 n'ont probablement pas été aussi révolutionnaires que l'année 2005 qui avait été doublement marquée par l'avènement des anti-VEGF en intravitréen et par l'identification du polymorphisme du facteur H du complément. L'année 2011 n'a pas non plus été aussi marquante en imagerie que 2003 qui avait vu arriver l'OCT Stratus ou 2007 avec les OCT spectraux.

En revanche, l'année 2011 nous semble être une année de tendances avec trois événements concernant la DMLA qui ont d'ailleurs chacun été repris par la presse grand public et ont suscité de nombreuses questions de nos patients. En 2011, ont été publiés les résultats à 1 an de l'étude CATT comparant l'Avastin et le Lucentis. Cette année a également vu la publication des résultats des études VIEW 1 et VIEW 2 rapidement suivies d'un agrément FDA pour le VEGF-Trap (Eylea), un nouvel anti-VEGF. Enfin, nous avons tous dû répondre aux interrogations de nos patients concernant la greffe de cellules souches embryonnaires chez une patiente présentant une forme atrophique de DMLA…

Nous reprenons dans cet article les éléments publiés qui nous ont semblé importants concernant les aspects diagnostiques et thérapeutiques de la DMLA.

Epidémiologie

1. Incidence et prévalence : des chiffres !

Une méta-analyse publiée en mars 2011 reprend les données de la littérature concernant l'épidémiologie et les traitements de la DMLA [1]. Elle a, entre autres, l'intérêt d'apporter des chiffres fiables sur l'épidémiologie de la maladie.

La prévalence de la maculopathie liée à l'âge (MLA) est de 18 % dans la population des 65-74 ans et de 30 % à partir de 75 ans. Ainsi, après 75 ans, près d'un tiers des sujets présente des drusen et/ou des migrations pigmentaires maculaires. La prévalence de la DMLA atrophique est, quant à elle, de 3,5 % après 75 ans. Presque la moitié des formes néovasculaires (exsudatives) survient sur le terrain d'une DMLA atrophique. Au cours de la DMLA, lorsque la vision centrale est perdue, c'est dans 1/4 des cas en raison d'une forme atrophique simple et dans 3/4 des cas en raison d'une néovascularisation.

2. Vers une diminution de la prévalence de la DMLA ?

On fait souvent remarquer que la DMLA concerne actuellement une population qui a moins fumé que les générations suivantes, ce qui laisserait prévoir une augmentation de l'incidence de la maladie. Pourtant, dans une étude de cohorte réalisée à partir de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHNES), l'équipe de Klein a montré une tendance à la diminution de l'incidence de la DMLA [2].

Dans cette étude américaine réalisée à partir des photographies de fond d'œil de 5 553 sujets âgés de plus de 40 ans, la prévalence estimée de toutes les formes de DMLA était de 6,5 % (IC à 95 % : 5,5-7,6). Cette valeur de 6,5 % est inférieure aux 9,4 % rapportés par le rapport du TNNE (*Third National Nutrition Examination*) pour la période 1988-1994.

Des différences méthodologiques peuvent probablement expliquer cette différence. Il est aussi possible qu'une réelle modification de la prévalence de la maladie reflète une meilleure prévention par le traitement des facteurs de risque modifiables tels que le tabagisme, l'alimentation ou l'hypertension artérielle.

Pour mémoire, en 2004, une méta-analyse, réalisée à partir des données épidémiologiques aux Etats-Unis, en Australie et en Europe, avait estimé qu'aux Etats-Unis le nombre de patients présentant

DMLA

des formes évoluées de DMLA passerait de 1,75 million de personnes à près de 3 millions d'ici à 2020 [3]. Cette estimation supposait qu'il n'y aurait pas de changements dans la fréquence des facteurs de risque de la maladie tels que le tabagisme ou les facteurs nutritionnels.

3. Modélisation du risque de développer une DMLA : facteurs génétiques ou examen clinique ?

Les rapports 17 et 18 de l'AREDS ont montré la possibilité d'estimer le risque d'aggraver une MLA ou une DMLA en fonction des lésions observées au fond d'œil. L'équipe de Klein développe le concept en montrant dernièrement la possibilité de calculer le risque de développer une DMLA en fonction d'éléments plus nombreux incluant aussi les antécédents familiaux et la présence d'allèles à risques [4].

Les auteurs ont élaboré leur modèle à partir des données longitudinales de 2 846 participants à l'étude AREDS (suivi moyen de 9,3 ans). Le modèle comporte une analyse des risques en fonction de facteurs démographiques, environnementaux, phénotypiques et génétiques. Le modèle final comporte les variables indépendantes suivantes : âge, antécédents de tabagisme, antécédents familiaux de DMLA, observation du fond d'œil avec les stades de l'AREDS modifiés [3], et les variants génétiques à risque CFH Y402H et A69S ARMS2. Cet outil d'évaluation des risques est disponible pour une utilisation en ligne [5].

Il est intéressant de noter que les facteurs génétiques n'interviennent dans ce modèle qu'en appoint. Le calcul du risque peut être fait avec ou sans l'apport des facteurs génétique si ceux-ci ne sont pas connus. Les auteurs montrent qu'un test génétique isolé, même combiné à des facteurs démographiques et environnementaux, n'a que peu d'intérêt pour le dépistage de la DMLA si l'on ne dispose pas des résultats de l'examen du fond d'œil. Une analyse génétique avant un examen du fond d'œil semble finalement rarement utile. En effet, 80 % des individus après 55 ans n'ont pas de drusen et ont un risque minime de développer une DMLA à 5 ans ou 10 ans quel que soit le résultat de leur test génétique.

Les auteurs montrent, en revanche, que l'influence des facteurs génétiques augmente avec le risque calculé sur les éléments phénotypiques (drusen et migrations pigmentaires), ce qui incite bien à placer le test génétique en complément des éléments cliniques et environnementaux. A titre d'exemple, le test permet de calculer le risque d'un individu masculin de 75 ans, fumeur (de cigarettes) avec une forme évoluée de DMLA sur un œil mais sans drusen séreux ni migration pigmentaire sur l'autre œil. Le modèle estime le risque à 5 ans à 22 %. Si les informations génétiques sont disponibles, on peut affiner le résultat et, en fonction de la présence d'allèles à risque, on calcule un risque à 5 ans à 13 %, 25 % ou 34 %.

En pratique, on retiendra que pour le patient un tel modèle permet de mieux réaliser l'importance des facteurs environnementaux sur lesquels il est possible d'agir. Pour le médecin, le modèle permet de mieux rassurer les patients à faible risque et pour les autres de proposer un rythme de surveillance sur des bases chiffrées.

Imagerie

1. La place de l'angiographie ICG : essentiellement pour le diagnostic différentiel

L'arrivée de la thérapie photodynamique et surtout des anti-VEGF a accru l'intérêt de l'OCT pour vérifier la réponse aux traitements et guider les retraitements des néovaisseaux de la DMLA. Il faut bien dire que la facilité et l'intérêt de l'OCT ont été progressivement associés à un certain désintérêt pour l'utilisation au quotidien de l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG), moins adaptée à la prise en charge actuelle de la maladie [6].

D'une manière générale, dans une activité de rétine médicale, plusieurs éléments viennent majorer la proportion des patients qui présentent une DMLA : le vieillissement de la population, l'efficacité des anti-VEGF et la relative rareté des vasculopathies polypoïdales idiopathiques en Europe.

On peut alors remarquer qu'en dehors de la DMLA les indications de l'angiographie ICG restent peu modifiées depuis une douzaine d'années : il reste important de faire le diagnostic des vasculopathies polypoïdales idiopathiques, des hémangiomes choroïdiens parce que leur pronostic et leur traitement sont spécifiques. De même, pour certaines pathologies inflammatoires telles que le MEWDS (*Multiple Evanescent White Dot Syndrome*) ou la rétinochoroïdite de Birdshot [7]. Enfin, lorsque l'on souhaite traiter une CRSC (choriorétinopathie séreuse centrale) chronique, l'angiographie ICG permet de ne pas omettre de point de diffusion. L'aspect en ICG peut aussi avoir dans cette indication un intérêt pronostique [8].

Ainsi, en ce début d'année 2012, les indications de l'angiographie ICG sont moindres qu'auparavant dans le strict cadre de la prise en charge quotidienne DMLA. Un certain nombre de pathologies qui peuvent représenter un diagnostic différentiel justifient cependant l'intérêt de cet examen complémentaire.

2. Confrontations OCT spectral et angiographie ICG

L'apport de l'angiographie ICG a aussi été illustré par l'équipe de Créteil pour la compréhension de certaines lésions ou pour mieux comprendre la réponse

aux traitements. Querques a ainsi montré que la réponse aux anti-VEGF était davantage liée à la réduction de l'épaisseur maculaire en OCT qu'à une réduction de la taille des néovaisseaux en angiographie ICG [9].

La même équipe a aussi illustré l'imagerie des pseudodrusen réticulés en angiographie ICG et en OCT Spectralis, montrant la disposition des pseudodrusen près des gros vaisseaux de la choroïde et l'amincissement général de la choroïde sauf en regard de la fovéola où elle est épaissie [10].

Enfin, une autre étude rétrospective a montré les corrélations entre l'aspect 3D des OCT et les angiographies au cours des anastomoses choriorétiniennes [11].

3. OCT

Depuis 2007, l'utilisation de l'OCT en mode spectral s'est largement démocratisée et de nombreuses études ont soit relativisé le caractère novateur de la technologie en spectral domain, soit insisté sur les apports de l'OCT spectral (vitesse d'acquisition plus rapide : 18 000 à 40 000 scans/s contre 400 pour l'OCT3 ; meilleure résolution axiale de 5 à 7 µm contre 8-10 µm pour l'OCT3 et meilleure résolution longitudinale de 512 à 4 096 contre 128 à 512 pour l'OCT3).

Une étude, publiée en février 2012, a évalué les corrélations entre OCT3 (Stratus) et OCT spectral (OTI) pour le diagnostic d'un certain nombre de lésions élémentaires observées au cours de la DMLA (décollement de l'épithélium pigmentaire [DEP], décollement séreux rétinien [DSR], œdème rétinien…) [12]. Les auteurs montrent un agrément finalement assez faible entre les deux techniques, en particulier pour le diagnostic des DSR, DEP ou de l'œdème rétinien repérés et mesurés de façon beaucoup plus fiable en OCT spectral.

Pharmacogénétique

La pharmacogénétique vise à évaluer l'influence des facteurs génétiques sur l'efficacité des traitements. Dans le cadre de la DMLA, les traitements préventifs (micronutrition) ou les traitements des complications néovasculaires (thérapie photodynamique, anti-VEGF) pourraient être influencés par le terrain génétique du patient. La pharmacogénétique pourrait ainsi expliquer une partie des variations interindividuelles de la réponse aux traitements. Cette discipline reste actuellement un thème de recherche plus qu'un outil clinique. L'avenir permettra de déterminer la place éventuelle de ces facteurs en clinique quotidienne.

1. Rappel sur les principaux gènes de susceptibilité

L'inflammation et le stress oxydatif font partie des mécanismes fondamentaux de la pathogénie de la DMLA. Ces mécanismes semblent liés à des facteurs génétiques. Le gène du facteur H du complément (CFH) sur le chromosome 1 comporte plusieurs variants, identifiés en 2005 comme des éléments importants de susceptibilité de la DMLA. Ainsi, les porteurs de l'allèle CFH Y402H ont un risque de DMLA majoré jusqu'à 11 fois. Deux autres gènes situés sur la région q26 du chromosome 10 ont également été associés à la DMLA. Il s'agit des gènes ARMS2 (*Age Related Maculopathy Susceptibility*) et HTRA1 (*High Temperature Requirement Factor A1*). L'interaction des variants de ces deux gènes très proches reste discutée. Les porteurs de l'allèle LOC387715 A69S ont un risque majoré jusqu'à 15 fois. Les deux allèles CFH Y402H et LOC387715 A69S seraient associés à plus de 80 % des formes évoluées de DMLA.

2. Réponse aux antioxydants

L'équipe de Rotterdam avait montré en 2005 que des suppléments en antioxydants à doses nutritionnelles pouvaient être associés à une diminution de 35 % de l'incidence de la DMLA [13]. La même équipe a évalué en 2011 l'interaction entre la micronutrition et le risque génétique [14]. Les auteurs montrent que les apports alimentaires riches en antioxydants diminuent le risque de DMLA précoce chez les personnes dont le risque génétique est élevé. Les auteurs soulignent que les effets bénéfiques ont été obtenus avec des doses nutritionnelles d'antioxydants.

La possibilité de compenser des facteurs génétiques par une intervention sur des facteurs environnementaux fait l'intérêt pratique de cette publication.

3. Réponse à la PDT et aux anti-VEGF

Chez des patients présentant des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA, des auteurs avaient montré une influence du polymorphisme du CFH vis-à-vis de la réponse à la thérapie photodynamique [15] et à l'Avastin [16, 17]. Enfin en 2009, l'équipe de Lee avait montré une influence du CFH sur le nombre d'injections intravitréennes de Lucentis nécessaire pour le traitement de néovaisseaux choroïdiens [18]. Par contre, le chiffre de l'acuité visuelle finale n'était pas influencé par le génotype étudié. L'étude rétrospective de l'équipe d'Orlin recherchait une relation entre la réponse aux anti-VEGF et le polymorphisme du CFH et des gènes ARMS2 et HTRA1 [19]. Dans cette cohorte de patients, l'étude n'a pas montré d'association significative entre la réponse aux anti-VEGF et le génotype.

Il reste donc nécessaire de réaliser des études sur de plus grands effectifs et avec plus de puissance pour établir une éventuelle association entre les facteurs génétiques et la réponse aux anti-VEGF des patients atteints de DMLA. Cette perspective est d'un intérêt particulier, car elle permettrait de mieux cibler les patients pour lesquels le traitement doit

DMLA

être plus intensif. Dans ce cadre, l'étude des facteurs génétiques permettrait d'envisager des résultats thérapeutiques optimaux, que le terrain soit favorable ou non.

Lucentis versus Avastin ? Les résultats de la CATT study

Les résultats de la CATT *study (Comparison of Age Related Macular Degeneration Treatment Trials*) qui évaluait l'efficacité respective du Lucentis et de l'Avastin pour les néovaisseaux de la DMLA ont été publiés en mai dernier dans le *New England Journal of Medicine* [20].

On peut rappeler ici que l'Avastin est un anticorps humanisé entier, le Lucentis correspond à son fragment actif, plus petit, et dont l'affinité pour le VEGF aurait été multipliée par 100. Par ailleurs, le schéma thérapeutique actuel du Lucentis comporte 3 injections mensuelles initiales. Les injections suivantes sont guidées par la présence ou non de signes exsudatifs traduisant une "activité" des néovaisseaux. Bien que couvert par une AMM, ce schéma comporte une part d'empirisme. Les études pivots réalisées par Genentech (Marina et Anchor) avaient validé une administration mensuelle de l'anti-VEGF [21, 22].

L'objectif de l'étude CATT était double : d'abord **comparer l'efficacité de l'Avastin et du Lucentis**, ensuite **comparer l'efficacité d'un rythme d'administration mensuel avec un rythme d'administration** *pro re nata* (p.r.n.) c'est-à-dire **guidé par la présence ou non de signes exsudatifs** traduisant une "activité" des néovaisseaux.

Un total de 1 208 patients a été inclus sur 44 centres aux USA entre février 2008 et décembre 2009.

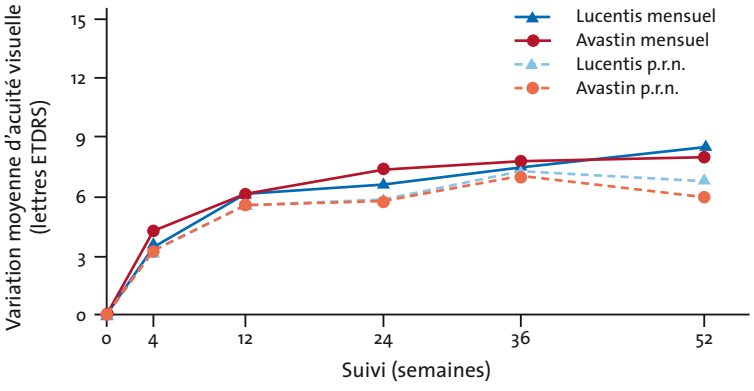
A un an, l'Avastin et le Lucentis ont apporté un bénéfice équivalent en termes d'acuité visuelle lorsque ces anti-VEGF étaient administrés selon le même schéma thérapeutique (***fig. 1***). Les résultats sont vérifiés pour l'acuité visuelle moyenne, mais aussi pour la proportion des patients qui ont gain de 15 lettres (i.e. un doublement de l'acuité visuelle), une perte de 15 lettres, ou une acuité stable.

L'absence de différence significative entre le Lucentis p.r.n. et le Lucentis mensuel confirme les résultats de l'étude PrONTO [23, 24] qui avait été réalisée sur 40 patients. Dans ces deux études, le suivi mensuel avec évaluation des signes d'activité des néovaisseaux permet d'économiser des IVT (et ce qu'elles comportent en frais et risques) avec un bénéfice visuel sensiblement équivalent à celui du schéma d'injection mensuel.

Dans le cadre des effets secondaires observés dans la CATT *study*, la tolérance des deux molécules a été jugée satisfaisante par les auteurs qui notent aussi la possibilité que l'effectif de l'étude ne permette pas de mettre en évidence une différence entre les 2 molécules. Bien que l'Avastin persiste plus longtemps que le Lucentis dans la circulation systémique après une injection intravitréenne, les taux de mortalité associés à des pathologies classiquement liées aux anti-VEGF par voie générale (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) étaient similaires chez les patients recevant l'Avastin et le Lucentis (p > 0,20).

En revanche, la proportion de patients ayant présenté des effets indésirables graves systémiques (principalement les hospitalisations) était plus élevée avec l'Avastin qu'avec le Lucentis (24,1 % vs 19,0 % ; risque ratio, 1,29, intervalle de confiance à 95 %, de 1,01 à 1,66). Cette notion corrobore une étude rétrospective récente évoquant d'éventuels risques d'accidents vasculaires chez les patients traités régulièrement par Avastin, avec un risque relatif plus important d'accident vasculaire cérébral ou de mortalité par rapport à ceux traités par Lucentis [25]. Les auteurs de la CATT *study* concluent avec prudence que cette différence des taux d'événements indésirables graves nécessite une documentation plus approfondie et en particulier l'examen des données à 2 ans de cette étude.

Près de 10 mois après la publication de ces résultats, la CATT reste une étude importante, indépendante des fabricants et



Variation moyenne d'acuité visuelle (lettres ETDRS)

Lucentis mensuel	+3.3 ± 0.5	+6.1 ± 0.7	+6.6 ± 0.8	+7.5 ± 0.9	+8.5 ± 0.8
Avastin mensuel	+4.3 ± 0.6	+6.1 ± 0.7	+7.3 ± 0.9	+7.7 ± 1.0	+8.0 ± 1.0
Lucentis p.r.n.	=3.3 ± 0.6	+5.6 ± 0.7	+5.8 ± 0.7	+7.2 ± 0.7	+6.8 ± 0.8
Avastin p.r.n.	+3.2 ± 0.5	+5.6 ± 0.7	+5.8 ± 0.8	+7.1 ± 0.9	+5.9 ± 1.0

Fig. 1 : Variation moyenne de l'acuité visuelle dans les 4 groupes de patients (p.r.n. : pro re nata = en fonction des signes d'activité des néovaisseaux observés cliniquement, en angiographie et en OCT).

confirmant l'avancée majeure représentée par les anti-VEGF avec une efficacité à 1 an logiquement similaire entre le Lucentis et l'Avastin dont la structure est proche.

L'étude valide la pratique habituelle des décisions de retraitement en fonction des signes d'activité des néovaisseaux (acuité visuelle, examen du fond d'œil, OCT, angiographie). Les résultats de l'étude ne permettent cependant pas de conclure complètement sur la tolérance respective des 2 molécules [26]. La différence concernant les effets indésirables nécessite d'autres études et l'examen des résultats à plus long terme, avec en particulier la seconde année de suivi de l'étude CATT.

Pratique des IVT

1. Lucentis et accidents cardiovasculaires

En ophtalmologie, les anti-VEGF sont majoritairement utilisés dans une population de sujets âgés. Le Lucentis reste le médicament le mieux étudié et logiquement c'est pour cette molécule que les données sont les plus importantes concernant la majoration éventuelle d'un risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'un infarctus du myocarde.

Les résultats à un an de l'étude SAILOR avaient montré une tendance à la majoration des accidents thrombo-emboliques (9,6 % vs 2,7 %). Le faible nombre des événements indésirables rend cependant difficile une conclusion définitive.

On peut rappeler ici les résultats d'une étude publiée en 2008 qui permet de relativiser ces chiffres montrant que dans la tranche d'âge de 49 à 75 ans la découverte d'une DMLA évoluée constituait un facteur de risque important de survenue dans les 10 ans d'un décès par AVC (RR : 10,21 ; IC 95 % : 2,39-43,60) et d'un décès associé à une pathologie cardiovasculaire (RR : **5,57** ; IC 95 % : 1,35-22,99).

Ainsi, chez les patients traités par anti-VEGF pour DMLA exsudative, la probabilité de décéder d'un AVC ou d'un infarctus du myocarde serait davantage liée à des facteurs de risques partagés entre DMLA et pathologies cardiovasculaires qu'au traitement par anti-VEGF.

A nouveau, en raison du faible nombre de ces événements graves, il faudra probablement attendre d'avoir davantage de recul pour apporter une conclusion définitive.

2. Pratique des IVT et risque d'endophtalmie

Les taux d'endophtalmies rapportés restent assez disparates suivant les séries, variants entre 0,009 % et 0,87 [27, 28]. La survenue de probables pseudo-endophtalmies avec une réaction inflammatoire, par exemple à l'excipient du Kenacort, perturbe probablement l'analyse des taux d'endophtalmies après IVT des différentes séries.

En France, une mise au point de l'Afssaps a récemment repris et simplifié les règles de réalisation des injections intravitréennes [29]. Deux articles par des équipes américaines ont aussi illustré la différence des habitudes cliniques d'un continent à l'autre.

L'étude de Wen montrait l'importance du port d'un masque par l'opérateur pendant la séance d'IVT pour limiter la propagation du *Streptococcus oralis* [30]. Pour les même raisons, les auteurs faisaient remarquer que l'opérateur devrait encourager les patients à parler peu lors des IVT.

L'antibiothérapie topique administrée en postopératoire fait en France l'objet d'une recommandation. Pourtant, son efficacité reste controversée. L'équipe de Bhatt a réalisé une étude rétrospective à partir des dossiers de 4 767 patients ayant bénéficié d'injections intravitréennes (Lucentis, Avastin, Kenacort) pendant deux années consécutives [31]. Un antibiotique topique postopératoire était utilisé seulement pendant la première année et, en dehors de cette modification, les habitudes et les intervenants de ce service hospitalier de Milwaukee dans le Wisconsin sont restés les mêmes pendant toute la durée de l'étude.

La différence des taux d'endophtalmies (présumées) des groupes recevant une antibiothérapie et ne recevant pas d'antibiothérapie postopératoire restait non significative.

L'article reste difficile à analyser du fait de la multiplicité des médicaments injectés et du fait qu'il analyse les taux d'endophtalmies présumées. L'étude illustre néanmoins que l'efficacité d'un antibiotique administré de façon topique contre un germe inoculé directement dans le vitré reste à prouver.

La logique de l'antibiothérapie topique postopératoire peut reposer sur l'attente d'une étanchéité parfaite du point de pénétration de l'aiguille. Le collyre limiterait ainsi le risque d'une contamination de la base du vitré survenant après la réalisation de l'IVT.

On conclura surtout que l'antibiothérapie périopératoire ne doit pas rassurer à tort. L'utilisation de povidone iodée sur la surface oculaire a très probablement un effet beaucoup plus significatif sur le taux d'endophtalmies après injection intravitréenne. Elle n'implique pas de risque de sélection de germes résistants.

A l'évidence, le nombre des IVT et leur relative banalisation ne doivent pas faire oublier l'intérêt de l'information au patient en préalable sur le risque d'une endophtalmie après IVT et sur l'intérêt de consulter rapidement dans le cas d'un œil rouge, douloureux, associé à une baisse des performances visuelles survenant quelques jours après la réalisation du geste.

DMLA

DMLA et chirurgie de la cataracte

La DMLA et la cataracte partagent de nombreux facteurs de risque tels que l'âge et le stress oxydatif. Elles coexistent souvent chez des patients âgés. Pour ces raisons, les relations éventuelles des deux affections sont difficiles à évaluer.

L'éventualité d'un rôle aggravant de la chirurgie de la cataracte sur le développement de la DMLA reste l'objet de débats. De nombreuses études souvent rétrospectives ou post mortem sur des séries de faible effectif ont été publiées avec des résultats finalement discordants. La méthodologie rigoureuse de l'étude AREDS avait fait l'intérêt du rapport 25 en 2009 montrant l'absence de majoration du risque de complication de la DMLA après chirurgie de la cataracte [32].

Le rapport 27 publié la même année avait illustré le bénéfice visuel apporté aux patients atteints de DMLA après chirurgie de la cataracte en fonction des lésions maculaires. Le résultat obtenu était maintenu au moins pendant 18 mois [33]. De la même manière, l'étude de Tabandeh *et al.* publiée en 2012 montre que pourvu que le suivi et les traitements par anti-VEGF des lésions rétiniennes soient poursuivis de manière adéquate, la chirurgie de la cataracte n'est pas à exclure chez un patient qui présente une forme exsudative de DMLA [34].

Kuo montre également le bénéfice visuel apporté par la chirurgie de la cataracte dans une population de patients en réadaptation basse vision [35].

Perspectives

Huit ans après le Macugen, l'Eylea

Le VEGF-trap (aflibercept ou Eylea) est une protéine de fusion qui agit comme un récepteur-leurre soluble du VEGF-A et du facteur de croissance placentaire (PlGF). La fixation du VEGF ou du PlGF sur l'aflibercept empêche une fixation de ces molécules sur les vrais récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 présents sur la surface des cellules endothéliales (***fig. 2***). On empêche ainsi l'activation des récepteurs du VEGF et la cascade d'événements maintenant bien connus qui en découle vers l'inflammation, l'hyperperméabilité vasculaire et la néovascularisation [36].

Les études de phase III VIEW 1 et VIEW 2 sont des études de non-infériorité comparant l'efficacité du traitement de référence des formes exsudatives de la DMLA, le ranibizumab, avec l'aflibercept.

Les résultats à 52 semaines de ces études avaient été rapportés lors du congrès Euretina à Londres en mai dernier. L'étude montrait en particulier la non-infériorité de l'aflibercept 2 mg toutes les 8 semaines par rapport au ranibizumab adaministré toutes les 4 semaines (***fig. 3***).

Fig. 2 : La forme de la molécule avec deux sites de fixation en forme de pince explique peut-être l'importante affinité de la liaison de l'aflibercept avec le VEGF (ici en jaune) et la durée d'action de la molécule.

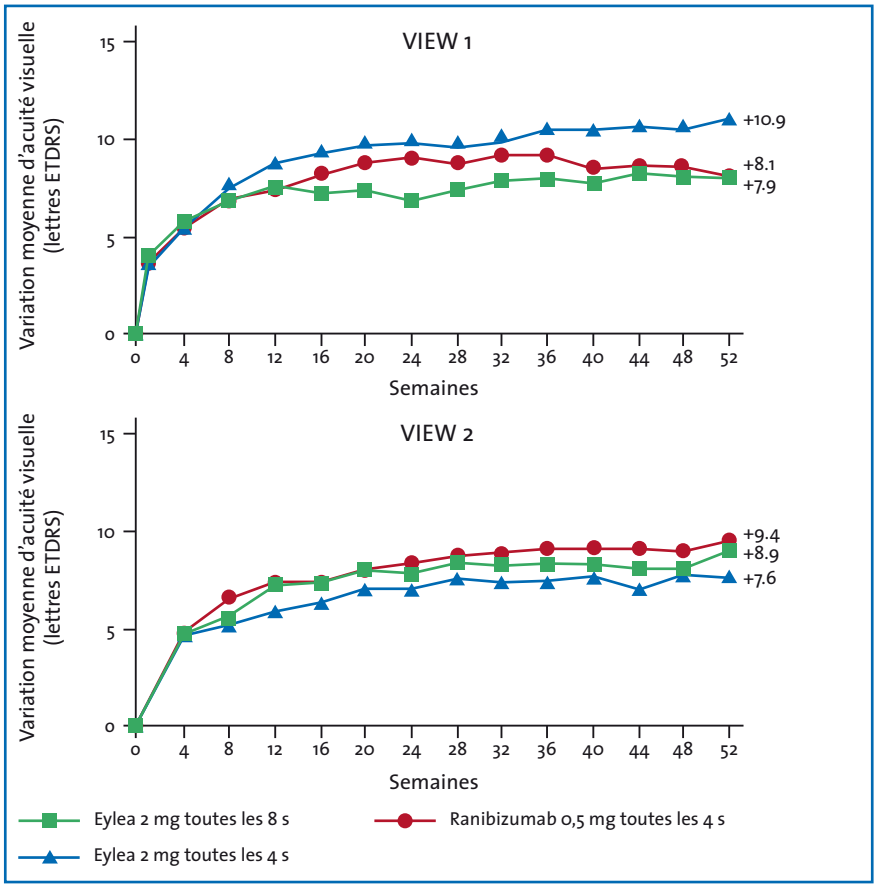


Fig. 3 : Résultats des études VIEW 1 et VIEW 2.

Etude	VIEW 1	VIEW 2	CATT	HARBOR
Molécule	Aflibercept	Aflibercept	Ranibizumab	Ranibizumab
Rythme d'administration	2 mg/ 8 semaines	0,5 mg/ 4 semaines	0,5 mg p.r.n.	0,5 mg p.r.n.
Gain AV (lettres)	+ 8,4	+ 8,7	+6,8	+8,2
Nbre d'IVT	7,5	11,8	6,9	7,7

Tableau I : Comparaison du gain d'acuité et du nombre d'IVT annuel pour les études VIEW 1 et 2, CATT et HARBOR.

En décembre 2011, Bayer et son partenaire Regeneron ont annoncé les résultats des études de phase III VIEW 1 et VIEW 2 à 2 ans qui confirment les résultats précédents. Fin novembre 2011, le VEGF-Trap a obtenu une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis (2 mg toutes les 8 semaines) [37].

Le schéma de traitement aux Etats-Unis est le suivant : 2 mg une fois par mois pendant les 3 premiers mois, puis 2 mg une fois tous les 2 mois [38].

Il est encore trop tôt pour dire si les particularités de l'aflibercept apporteront un réel avantage dans la pratique quotidienne par rapport aux molécules utilisées actuellement. Une étude comparant les cinétiques de liaison du ranibizumab, du bevacizumab et de l'aflibercept a illustré la meilleure affinité de ce dernier pour le VEGF [39]. L'étude montre aussi que seul l'aflibercept se lie au PlGF et au VEGF-B. L'affinité d'un anti-VEGF peut cependant être ramenée à des valeurs molaires [40]. La comparaison des résultats des études VIEW 1 et 2, CATT et HARBOR suggère que les gains d'acuité et les nombres d'IVT à 1 an pourrait être moins disparates que dans les seules études VIEW (***tableau I***).

En France, la commercialisation de l'Eylea est prévue dans 18 mois environ.

Cellules souches embryonnaires, DMLA et Stargardt

La forme atrophique de la DMLA reste actuellement un défit thérapeutique. Beaucoup d'espoirs avaient été fondés il y a quelques années sur des molécules en phase I ou II d'essais thérapeutiques. Ces espoirs sont actuellement plus réduits avec l'arrêt des études de phase III sur le CNTF pour la DMLA atrophique.

L'étude de Schwartz *et al.* est une étude de phase I/IIa. Elle visait à vérifier la faisabilité et à détecter d'éventuels effets secondaires associés à une greffe sous-rétinienne de cellules d'épithélium pigmentaire dérivées de cellules souches embryonnaires humaines [41]. L'étude visait aussi à évaluer la possibilité d'une efficacité de ce type de greffe. L'étude portait sur deux cas cliniques (une DMLA atrophique et une maladie de Stargardt toutes deux très évoluées). Les résultats positifs de cette étude originale font l'objet d'une publication dans le *Lancet* largement reprise par les média.

Les auteurs montrent que les cellules souches se sont en très grande majorité différenciées en cellules d'épithélium pigmentaire. Quatre mois après implantation, aucun signe de prolifération anormale de ces cellules n'a été observé, de même qu'aucun signe de rejet. Sur le plan clinique, les auteurs notent tout au moins la stabilité de l'acuité visuelle, voire une discrète amélioration. Pour la patiente ayant une DMLA, l'amélioration lui a permis de passer d'un état où elle lisait 21 lettres à 33 lettres au bout de 2 semaines, avant une stabilisation à 28 lettres.

L'absence d'effet secondaire valide donc l'aspect tolérance de cette étude de phase I/IIa. Il faut rester très prudent sur l'aspect "efficacité" en raison du faible effectif et de la difficulté à mesurer l'acuité visuelle de patients en basse vision. Les auteurs et la société ACT (*Advanced Cell Technology*) qui a financé l'étude envisagent logiquement des essais de phase II chez des patients dont la pathologie est moins évoluée.

Conclusion

L'année était donc riche de données à la fois sur les traitements des néovaisseaux avec les résultats de la CATT *study*, les résultats des études VIEW 1 et VIEW 2 et sur des perspectives à plus long terme avec l'espoir de greffes de cellules souches embryonnaires dans les formes atrophiques de la maladie.

La médiatisation importante des nouveautés en médecine même dans un domaine spécialisé comme celui de la rétine médicale est devenu habituelle. Cette médiatisation n'a pas que des aspects négatifs, elle nous pousse à une mise à jour régulière. Le recul apporté par notre expérience nous permet de relativiser ces nouveautés sans détruire l'espoir de nos patients.

Comme toujours, le temps fera le tri nécessaire parmi toutes ces données nouvelles pour garder les éléments les plus utiles.

Bibliographie

1. Querques G, Avellis FO, Querques L *et al.* Age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol,* 2011 ; 5 : 593-601.
2. Klein R, Chou CF, Klein BE *et al.* Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Arch Ophthalmol,* 2011 ; 129 : 75-80.
3. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC *et al.* Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol,* 2004 ; 122 : 477-485.
4. Klein R, Klein BE, Myers CE *et al.* Risk assessment models for late age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol,* 2011 ; 129 : 1605-1606.
5. http://caseyamdcalc.ohsu.edu/ Modélisation du risque de survenue d'une DMLA. Accédé en mars 2012.

DMLA

6. Desmettre T, Cohen SY, Devoisselle JM *et al.* Intérêt et indications actuelles de l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG). *J Fr Ophtalmol*, 2011 ; 34 : 568-582.
7. Cohen SY, Dubois L, Quentel G *et al.* Is indocyanine green angiography still relevant ? *Retina* 2011 ; 31 : 209-21.
8. Inoue R, Sawa M, Tsujikawa M *et al.* Association between the efficacy of photodynamic therapy and indocyanine green angiography findings for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2010 ; 149 : 441-446.
9. Querques G, Tran TH, Forte R *et al.* Anatomic response of occult choroidal neovascularization to intravitreal ranibizumab : a study by indocyanine green angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol,* 2011 ; 2011 : 2.
10. Querques G, Querques L, Forte R *et al.* Choroidal changes associated with reticular pseudodrusen. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 2012 ; 2012 : 5.
11. Querques G, Avellis FO, Querques L *et al.* Three dimensional spectral domain optical coherence tomography features of retinal-choroidal anastomosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol,* 2012 ; 250 : 165-173.
12. Pierro L, Zampedri E, Milani P *et al.* Spectral domain OCT versus time domain OCT in the evaluation of macular features related to wet age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol,* 2012 ; 6 : 219-223.
13. Van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR *et al.* Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA*, 2005 ; 294 : 3 101-3 107.
14. Ho L, van Leeuwen R, Witteman JC *et al.* Reducing the genetic risk of age-related macular degeneration with dietary antioxidants, zinc, and omega-3 fatty acids : the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol,* 2011 ; 129 : 758-766.
15. Brantley MA, Edelstein SL, King JM *et al.* Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to photodynamic therapy. *Eye (Lond)*, 2009 ; 23 : 626-631.
16. Imai D, Mori K, Horie-Inoue K *et al.* CFH, VEGF, and PEDF genotypes and the response to intravitreous injection of bevacizumab for the treatment of age-related macular degeneration. *J Ocul Biol Dis Infor,* 2010 ; 3 : 53-59.
17. Brantley MA, Fang AM, King JM *et al.* Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab. *Ophthalmology*, 2007 ; 114 : 2 168-2 173.
18. Lee AY, Raya AK, Kymes SM *et al.* Pharmacogenetics of complement factor H (Y402H) and treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol,* 2009 ; 93 : 610-613.
19. Orlin A, Hadley D, Chang W *et al.* Association between high-risk disease loci and response to anti-vascular endothelial growth factor treatment for wet age-related macular degeneration. *Retina*, 2012 ; 32 : 4-9.
20. Martin DF, Maguire MG, Ying GS *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med,* 2011 ; 364 : 1 897-1 908.
21. Brown DM, Kaiser PK, Michels M *et al.* Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med,* 2006 ; 355 : 1 432-1 444.
22. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med,* 2006 ; 355 : 1 419-1 431.
23. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ *et al.* An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol,* 2007 ; 143 : 566-583.
24. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE *et al.* A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration : year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol,* 2009 ; 148 : 43-58.
25. Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA *et al.* Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol,* 2010 ; 128 : 1 273-1 279.
26. Csaky KG. Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatment Trials : What did we Learn ? *Retina*, 2012 ; 32 : 413-416.
27. Cavalcante LL, Cavalcante ML, Murray TG *et al.* Intravitreal injection analysis at the Bascom Palmer Eye Institute : evaluation of clinical indications for the treatment and incidence rates of endophthalmitis. *Clin Ophthalmol,* 2010 ; 4 : 519-524.
28. Jager RD, Aiello LP, Patel SC *et al.* Risks of intravitreous injection : a comprehensive review. *Retina*, 2004 ; 24 : 676-698.
29. Bodaghi B, Korobelnik JF, Cochereau I *et al.* Injections intravitréennes : mise au point de l'AFSSAPS. *J Fr Ophtalmol,* 2012 ; 35 : 69-71.
30. Wen JC, McCannel CA, Mochon AB *et al.* Bacterial dispersal associated with speech in the setting of intravitreous injections. *Arch Ophthalmol,* 2011 ; 129 : 1 551-1 554.
31. Bhatt SS, Stepien KE, Joshi K *et al.* Prophylactic antibiotic use after intravitreal injection : effect on endophthalmitis rate. *Retina*, 2011 ; 31 : 2 032-2 036.
32. Chew EY, Sperduto RD, Milton RC *et al.* Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study : AREDS report 25. *Ophthalmology*, 2009 ; 116 : 297-303.
33. Forooghian F, Agron E, Clemons TE *et al.* Visual acuity outcomes after cataract surgery in patients with age-related macular degeneration : age-related eye disease study report no. 27. *Ophthalmology*, 2009 ; 116 : 2 093-2 100.
34. Tabandeh H, Chaudhry NA, Boyer DS *et al.* Outcomes of cataract surgery in patients with neovascular age-related macular degeneration in the era of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *J Cataract Refract Surg,* 2012 ; 2012 : 25.
35. Kuo IC, Broman AT, Massof RW *et al.* The impact of cataract surgery on patients from a low-vision clinic. *Can J Ophthalmol*, 2011 ; 46 : 391-398.
36. Stewart MW. Aflibercept (VEGF-TRAP) : the next anti-VEGF drug. *Inflamm Allergy Drug Targets,* 2011 ; 10 : 497-508.
37. Traynor K. Aflibercept approved for macular degeneration. *Am J Health Syst Pharm,* 2012 ; 69 : 6.
38. http://eylea.com/ Aflibercept (Eylea) for age-related macular degeneration. Accédé en mars 2012.
39. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q *et al.* Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*, 2012 ; 2012 : 3.
40. Stewart MW, Rosenfeld PJ, Penha FM *et al.* Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept (vascular endothelial growth factor trap-eye). *Retina*, 2012 ; 32 : 434-457.
41. Schwartz SD, Hubschman JP, Heilwell G *et al.* Embryonic stem cell trials for macular degeneration : a preliminary report. *Lancet*, 2012 ; 379 : 713-720.

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