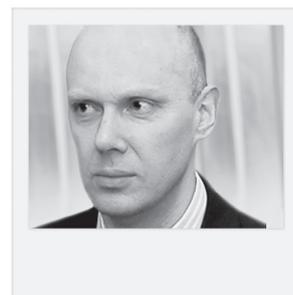


Quoi de neuf en dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)?



→ T. DESMETTRE

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

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

Pathogénie de la DMLA : génétique, facteurs environnementaux de la maladie

Les facteurs étiologiques de la DMLA restent complexes avec un contexte génétique important, des facteurs constitutionnels et environnementaux. L'inflammation et le stress oxydatif sont des mécanismes bien établis dans la pathogénie de la maladie. Le gène du facteur H du complément (*CFH*) sur le chromosome 1 et le gène *LOC387715/HTRA1* sur le chromosome 10 sont des éléments importants de susceptibilité pour la DMLA. Les porteurs de certains allèles à risque de ces gènes ont un risque significativement plus élevé de DMLA : ainsi, les porteurs de l'allèle *CFH* Y402H ont un risque de DMLA majoré jusqu'à 11 fois et les porteurs de l'allèle *LOC387715* A69S ont un risque majoré jusqu'à 15 fois. Ces deux allèles seraient associés à plus de 80 % des formes évoluées de DMLA.

Les facteurs environnementaux restent pourtant les seuls éléments accessibles à une intervention visant tout au moins à diminuer l'évolution de la DMLA. En 2001, le rapport 8 de l'étude AREDS avait montré la possibilité de diminuer le risque de passage des formes précoces vers les formes évoluées. Les résultats de l'AREDS ont été confirmés par l'AREDS 2, qui a aussi validé le remplacement du β -carotène par de la lutéine et de la zéaxanthine dans la formulation AREDS originale. En 2005, l'équipe de Rotterdam avait aussi montré que des suppléments en antioxydants à doses nutritionnelles (correspondant à ce qui est apporté par une alimentation variée et équilibrée) pouvaient être associés à une diminution de l'incidence de la DMLA. Enfin, plusieurs études d'observation ont montré que les apports alimentaires en acides gras oméga-3 pouvaient réduire la progression de la DMLA. En 2013, une étude française d'intervention a confirmé cette notion [1].

Plusieurs études ont aussi évalué l'interaction entre la micronutrition et le risque génétique. Les homozygotes *CFH* Y402H bénéficieraient, par exemple, particulièrement des apports en antioxydants. En 2011, un rapport de l'étude de Rotterdam avait montré que, chez les porteurs de l'allèle Y402 du gène du facteur H du complément et/ou de l'allèle A69S du gène *LOC387715*, les micronutriments

à haute dose permettraient de diminuer l'incidence de la maculopathie liée à l'âge [2]. Les auteurs avaient conclu que les apports alimentaires riches en antioxydants diminuaient le risque de DMLA précoce chez les personnes dont le risque génétique est élevé. Le rôle des micronutriments chez les sujets présentant un risque génétique élevé pourrait trouver une explication. L'activation relative de l'inflammation chez les sujets présentant un polymorphisme du gène du facteur H du complément serait compensée par le rôle anti-inflammatoire des acides gras oméga-3 et du zinc. Par ailleurs, le polymorphisme du gène *LOC387715/HTRA1* serait associé à un dysfonctionnement des membranes des mitochondries. La tendance au stress oxydant qui en résulte pourrait être compensée par les apports alimentaires en antioxydants. À l'inverse des résultats de cette étude, d'autres auteurs ont montré une association inverse entre la progression de DMLA et les apports en antioxydants et en zinc [3, 4], ou entre la progression d'une DMLA et les apports en oméga-3 [5] chez les sujets porteurs de l'allèle non-risque (T) du *CFH*.

L'étude rétrospective de Carl Awh incluant des patients de l'étude AREDS a été très convergente. À partir de quatre groupes constitués en fonction du polymorphisme du *CFH* et de l'*ARMS2* et en distinguant les effets des antioxydants associés ou non au zinc, l'auteur montre que les bénéficiaires de la formulation **semblent** limités à un seul groupe, alors que pour les autres groupes l'effet est soit neutre, soit défavorable [6]. D'après Emily Chew, ces résultats sont biaisés par la constitution de groupes de patients *a posteriori* de l'AREDS [7]. Actuellement, les tests génétiques pour la DMLA ne sont pas pris en charge par le Medicare. L'équipe de Awh propose de faire prendre en charge ces tests pour mieux cibler les prescriptions de la formulation AREDS à ceux qui sont susceptibles d'en bénéficier. Au contraire, l'équipe de Chew explique que la généralisation de ce type de test représenterait un coût élevé pour un bénéfice actuellement non démontré.

Un autre aspect de ces relations entre la génétique et les apports en micronutriments concerne les acides gras oméga-3. L'étude NAT2, menée par l'équipe de Créteil, comportait 290 patients âgés de 55 à 85 ans, avec une maculopathie liée à l'âge sur un œil et des néovaisseaux sur l'autre œil. Elle visait essentiellement à démontrer l'intérêt d'une supplémentation par DHA et EPA pour diminuer le risque de néovascularisation sur le second œil. Pour mémoire, les résultats de l'étude ont, dans un premier temps, été perturbés par une autosupplémentation en acides gras oméga-3 dans le groupe témoin. C'est l'évaluation de la prise d'oméga-3 à travers les taux d'oméga-3 dans les membranes des hématis des patients qui a permis de démontrer l'effet protecteur de ces compléments alimentaires [1, 8]. Par ailleurs, une étude génétique a été réalisée chez 250 patients de cette étude NAT2. Les auteurs montrent une possible interaction entre le polymorphisme pour le

CFHY402H et l'effet préventif de la supplémentation en DHA [9]. Un effet protecteur de la supplémentation en DHA a été montré chez les patients homozygotes pour l'allèle *CFH* Y402H non-risque (T) avec, pour ce sous-groupe de patients, l'apparition de néovaisseaux choroïdiens chez 38,2 % des patients du groupe placebo contre 16,7 % du groupe DHA ($p = 0,008$). En revanche, aucun effet statistiquement significatif de la supplémentation en DHA n'a été observé chez les patients ayant au moins un allèle marqueur de risque pour *CFH* Y402H (CT et CC). Ces résultats suggèrent que le terrain génétique associé au *CFH* Y402H pourrait limiter le bénéfice d'une supplémentation en DHA pour la prévention de la DMLA.

On peut également reprendre ici quelques éléments concernant la vitamine D, ses propriétés anti-inflammatoires et son influence sur la réponse immunitaire [10]. La vitamine D pourrait avoir un effet protecteur vis-à-vis de la DMLA [11], qui expliquerait la difficulté à montrer un effet toxique de la lumière (**fig. 1**). Millen *et al.* ont récemment cherché à évaluer si l'association entre des taux sériques faibles de vitamine D et l'incidence de la DMLA était influencée par le terrain génétique [12]. L'étude a été réalisée chez 913 femmes entre 54 et 75 ans participant à l'étude CAREDS (*Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study*). Les auteurs montrent que le risque relatif (*odds ratio*) de survenue d'une DMLA était le plus élevé chez les femmes déficientes en vitamine D et présentant deux allèles à risque pour le *CFH* (*CFH*

Y202). Ces auteurs suggèrent un effet synergique entre le statut vis-à-vis de la vitamine D et le fonctionnement de la cascade du complément. Il s'agit d'une étude observationnelle avec un effectif relativement faible. Les résultats peuvent tout au moins inciter à maintenir un taux de vitamine D normal chez les sujets ayant un terrain génétique à risque pour la DMLA.

D'autres études demeurent nécessaires pour comprendre les mécanismes exacts par lesquels les facteurs génétiques et environnementaux interagissent dans la pathogénie de la maladie. Actuellement, il reste difficile de déterminer si l'effet protecteur des compléments nutritionnels permettrait de contrebalancer un risque génétique chez certains patients, permettrait seulement de favoriser certains patients déjà protégés par un terrain génétique favorable, ou si cet effet protecteur concerne simplement l'ensemble de la population.

Imagerie

1. Les drusen miliaires sont-ils un marqueur de la DMLA ?

Les stades les plus précoces de la DMLA sont définis en histologie comme comportant un épaississement de la membrane de Bruch avec des calcifications et des dépôts laminaires basaux. Ces lésions précèdent l'apparition des drusen intermédiaires et des drusen séreux, qui peuvent être repérés au fond d'œil comme un mar-

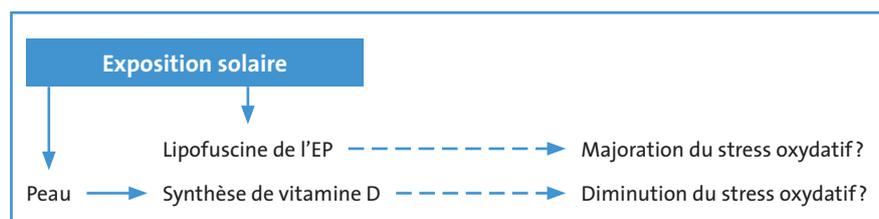


FIG. 1 : Hypothèses sur une équilibrage des rôles favorables et délétères de l'exposition à la lumière. La vitamine D aurait un effet antioxydant.

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

queur de la maculopathie liée à l'âge (MLA) (**fig. 2**).

Devant un patient, il est important de pouvoir estimer un ordre de grandeur du risque de développement d'une DMLA, ou du risque de progression vers les stades les plus évolués de la maladie. De nombreuses études épidémiologiques telles que la *Beaver Dam Eye Study*, la *Rotterdam Study*, la *Blue Mountains Eye Study* ont apporté des éléments importants à ce niveau. Les études d'intervention telle que l'AREDS, les études NAT ont aussi précisé les risques de progression de la DMLA en fonction du type de lésions observées au fond d'œil. Toutes ces études concordent pour montrer que la présence de grands drusen (diamètre $\geq 125 \mu\text{m}$) dans un œil, ou les deux, majorent le risque de progression vers une forme évoluée de DMLA. Dans l'AREDS, la présence de drusen intermédiaires (entre 63 et 124 μm) au niveau des deux yeux était aussi un facteur de risque faible, mais pertinent, d'évolution vers une forme avérée de la DMLA.

En 2007, l'équipe de Ronald Klein avait montré que les yeux présentant exclusivement des drusen miliaires (diamètre $< 63 \mu\text{m}$) sur une surface étendue (plus de 9 086 mm^2) avaient plus de probabilité d'évolution vers des drusen séreux

(16,3 % vs 4,7 %) et vers des migrations pigmentaires (10,6 % vs 2,7 %), que lorsque la surface totale de ces petits drusen était inférieure à 2 596 μm^2 . Les résultats de cette étude suggéraient donc qu'en l'absence de drusen séreux, la présence de drusen miliaires pourrait constituer un stade encore plus précoce de la DMLA [13].

Plus récemment, la même équipe a repris les données longitudinales de la *Beaver Dam Eye Study* sur 20 ans [14]. Les yeux de 3 344 adultes âgés, avec au moins deux visites espacées de 5 ans, ont été inclus. Les auteurs ont utilisé une échelle de sévérité de 1 à 6 en fonction de la surface totale des drusen miliaires (de minimale [$< 2 596 \mu\text{m}^2$] à étendue [$> 9 086 \mu\text{m}^2$]) et de la présence de drusen intermédiaires. L'incidence à 5 ans de la DMLA était de 3 % pour les premiers niveaux (sans, avec une surface minimale, avec une surface modérée de drusen miliaires), mais elle était calculée respectivement à 5 % et 25 % pour les yeux avec des surfaces étendues de drusen miliaires, ou en présence de drusen intermédiaires. En comparaison des yeux avec une surface modérée de drusen miliaires, l'*odds ratio* (OR) correspondant au risque de développer une DMLA chez les patients ayant une surface étendue de drusen miliaires était de 1,8 ($p < 0,001$). En

comparaison des yeux avec une surface étendue de drusen miliaires, l'OR correspondant au risque de développer une DMLA chez les patients ayant des drusen intermédiaires était de 5,5 ($p < 0,001$). Cette étude de cohorte est observationnelle, mais elle correspond au suivi de 3 344 participants pendant 20 ans. Le suivi des patients de la *Beaver Dam Eye Study* est rigoureux, et aucune autre étude n'a jusqu'ici évalué le risque de développer une MLA ou une DMLA en fonction de la surface des drusen miliaires. Les résultats de l'étude sont concordants avec celle publiée en 2007 par les mêmes auteurs.

Ces résultats pourraient avoir des conséquences pratiques. Actuellement, il est habituel de considérer que les drusen miliaires ne constituent qu'un marqueur du vieillissement, et qu'il est peu utile de les documenter. Leur inclusion dans les stades les plus précoces de la MLA inciterait tout au moins à réaliser des rétino-graphies pour documenter leur éventuelle évolution ultérieure.

2. Angio-OCT et néovaisseaux choroïdiens préépthéiliaux

Sur la base de l'OCT en face, l'utilisation d'un logiciel de décorrélation d'amplitude (SSADA) permet d'obtenir des images des réseaux vasculaires à partir des flux vasculaires. L'angio-OCT est donc une adaptation de l'OCT en face, dédié à l'imagerie des vaisseaux. Le SSADA a été conçu par l'équipe de David Huang pour Optovue®. Sur le RTVue XR Avanti®, on individualise ainsi des réseaux vasculaires à différents niveaux de profondeur dans les couches rétinienne. D'autres systèmes permettant de montrer les différents réseaux capillaires rétinien et la choriocapillaire ont depuis été développés par d'autres fabricants, en particulier Topcon et Zeiss. Depuis son avènement, l'angio-OCT apporte progressivement des réponses aux discordances, qui avaient été montrées il y a plusieurs

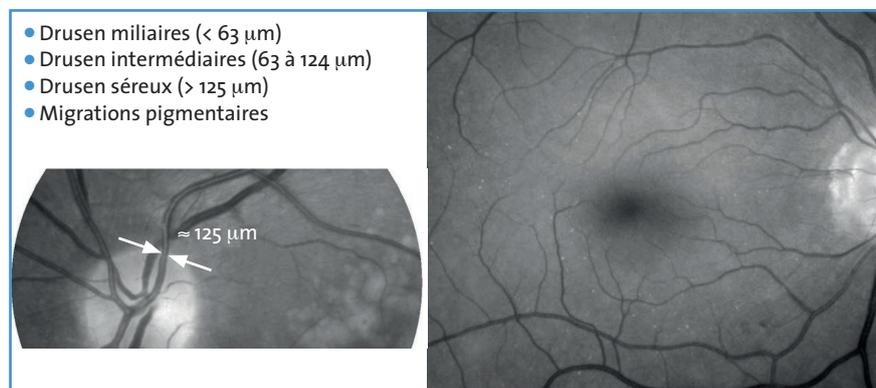


FIG. 2 : Le diamètre d'un vaisseau rétinien au bord de la papille permet d'évaluer la taille des différents drusen lors d'un examen du fond d'œil. On rappelle ici la taille des principaux drusen de la DMLA. Ces drusen sont régulièrement associés à des migrations pigmentaires. Le cliché en lumière verte permet ici de repérer quelques drusen miliaires.

dizaines d'années entre les aspects histologiques et les images d'angiographie à la fluorescéine [15].

L'examen est actuellement complémentaire de l'angiographie à la fluorescéine. L'absence d'information sur la perméabilité vasculaire, la petite taille du champ étudié, la lenteur du processus d'acquisition des images restent encore des inconvénients à la technique. Au contraire, l'absence d'injection de colorant permet de répéter les examens dans des circonstances où l'on ne répèterait pas l'angiographie à la fluorescéine. En outre, l'absence de diffusion de colorant est un élément qui facilite finalement le repérage des limites des néovaisseaux. La segmentation sur des plans différents apporte une analyse des néovaisseaux sur différents plans, ce qui permet parfois d'affiner la sémiologie.

Dans une étude réalisée chez 5 patientes, l'équipe du Pr Lumbroso a récemment montré les possibilités de contrôle de l'évolution de néovaisseaux choroïdiens préépithéliaux (visibles ou type II) de la DMLA sous traitement anti-VEGF à l'aide de l'angio-OCT [16]. Lors du premier OCT de contrôle, 24 heures après injection, les auteurs

observaient déjà une diminution de la taille des néovaisseaux avec une apparente fragmentation des néovaisseaux, une perte des anastomoses. Ce processus de réduction des néovaisseaux était majoré sur les examens suivants. En revanche, il persistait un flux vasculaire sur le tronc afférent des néovaisseaux. Lors du suivi ultérieur (entre 5 et 14 mois), le nombre moyen d'injection d'anti-VEGF a été de 5,5 (de 3 à 8) et le nombre moyen d'angio-OCT était de 11 (entre 8 et 26). Les auteurs remarquent la constance des cycles de réactivation des néovaisseaux après traitement chez les différentes patientes avec une durée de cycle d'environ 62 jours (**fig. 3**).

Il y a quelques mois, l'équipe de Spaide avait repris les images d'angio-OCT de 17 yeux chez 14 patients consécutifs, traités à plusieurs reprises par anti-VEGF pour des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA. Sur l'aspect initial, les auteurs notaient l'importance du diamètre des néovaisseaux choroïdiens et de leurs vaisseaux afférents, même pour des lésions de petite surface. Les traitements anti-VEGF successifs ne permettaient pas une régression vers un état antérieur ou un aspect "normal". Au contraire, ils observaient une *abnormalization* des structures néovas-

culaires avec des rétrécissements sur les repousses successives des néovaisseaux [17]. Ces aspects laissent surtout entrevoir un rôle important de l'angio-OCT pour le contrôle des patients prochainement traités par l'association anti-VEGF et anti-PDGF.

Thérapeutique

1. Risques associés aux anti-VEGF

Depuis le milieu des années 2000, les anti-VEGF injectés en intravitréen sont devenus le traitement de référence des néovaisseaux de la DMLA. Le profil de sécurité de ces molécules dans les études princeps a été largement validé par l'utilisation extensive des anti-VEGF sur la planète pour le traitement des néovaisseaux de la DMLA, mais aussi un peu plus récemment pour l'œdème maculaire des diabétiques et l'œdème des occlusions veineuses.

• Majoration de la pression intraoculaire ?

Récemment, plusieurs auteurs ont fait remarquer un risque qui semble peu important de majorer la pression intraoculaire. Les auteurs d'une méta-ana-

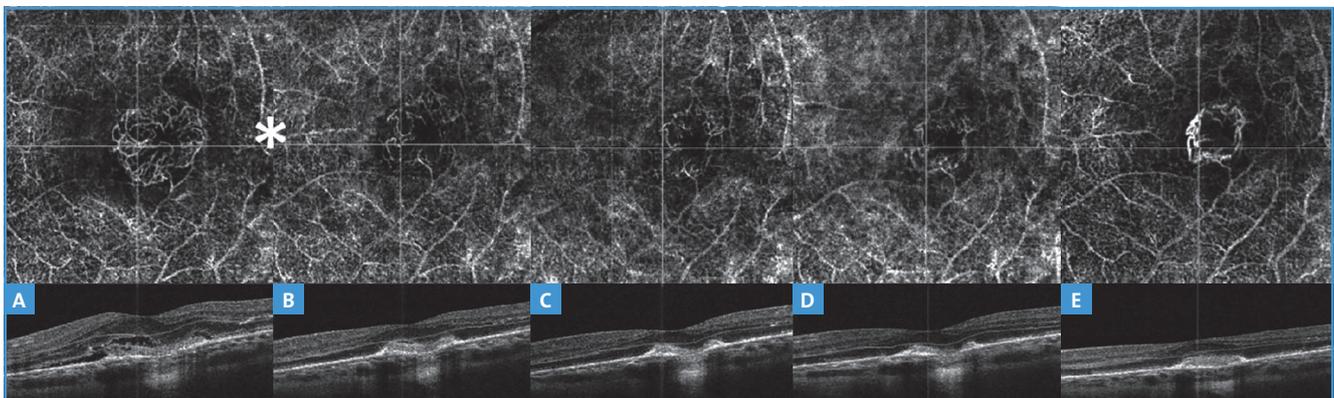


FIG. 3 : Néovaisseaux préépithéliaux. **A :** avant traitement, on observe un lacis néovasculaire dense. * : injection intravitréenne d'anti-VEGF (IVT). **B :** 24 h après IVT, les néovaisseaux sont moins denses ; on repère une certaine fragmentation de ces néovaisseaux. **C :** 10 jours après IVT, la diminution de la densité des néovaisseaux apparaît maximale. La partie centrale du lacis précédent semble dépourvue de vaisseaux. **D :** 15 jours après injection, l'aspect reste similaire. **E :** 32 jours après IVT, l'aspect est celui d'une repopulation à partir de la périphérie du lacis. Les vaisseaux qui sont apparents pourraient être les mêmes qu'initialement mais leur calibre est plus important, alors que les plus petits vaisseaux restent inapparents. La surface de la néovascularisation est moindre qu'initialement (d'après Lumbroso B *et al. Retina*, 2015;35:2242-2251).

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

lyse ont évalué le rôle des injections intravitréennes (IVT) répétées d'anti-VEGF vis-à-vis d'une éventuelle élévation de la pression intraoculaire (PIO) [18]. Dans les études princeps MARINA et ANCHOR [1, 2], aucune élévation prolongée de la pression intraoculaire n'avait été notée durant les 2 ans du suivi (en dehors des brèves majorations de la PIO au décours immédiat des injections). Depuis, plusieurs études ont cependant montré des augmentations plus prolongées de la PIO chez des patients atteints de DMLA, traités de façon régulière par IVT d'anti-VEGF.

Dans cette méta-analyse comportant neuf études rétrospectives, l'incidence des élévations de la PIO variait de 3,45 à 11,6 %. Pour de rares patients, une chirurgie filtrante a même été nécessaire. L'une des études est une analyse *post hoc* des études MARINA et ANCHOR (1 125 patients traités par ranibizumab). Les autres études ont des effectifs variant de 4 à 528 patients. Des majorations prolongées de la PIO ont été rapportées avec les trois anti-VEGF (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept). On notera que la définition d'une "majoration prolongée de la PIO" n'était pas homogène dans les différentes études. Les valeurs de pic de la PIO rapportées variaient entre 23 mmHg et 70 mmHg, tandis que les valeurs moyennes variaient entre 25,9 mmHg et 42,6 mmHg. Le nombre d'IVT réalisées avant l'élévation de la PIO variait entre 1 et 20.

Les facteurs de risques mis en évidence dans ces neuf études sont en premier lieu un antécédent de glaucome, suivis par la présence d'un cristallin, un antécédent de corticothérapie, un traitement anti-VEGF prolongé. Plusieurs mécanismes, probablement associés, pourraient expliquer ces élévations de la PIO: l'obstruction du trabéculum par des microparticules, une inflammation intraoculaire.

Il est certainement utile à l'avenir de réaliser une étude prospective pour mieux évaluer l'incidence et les facteurs de risque de ces élévations de pression intraoculaire. De même, le suivi souvent un peu simplifié des patients recevant des IVT d'anti-VEGF, de façon chronique, pour des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA pourra comporter des mesures de la pression intraoculaire.

• **Davantage d'endophtalmies avec les corticoïdes qu'avec les anti-VEGF?**

Depuis le milieu des années 2000, les taux d'endophtalmie après injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF ont beaucoup varié avec une nette tendance à la diminution peu après les premières années. À présent, les taux sont globalement situés entre 0,01 % et 0,05 % par injection. Ce risque apparaît faible par rapport au bénéfice attendu du traitement des néovaisseaux choroïdiens. Par comparaison, le risque d'endophtalmie après chirurgie de la cataracte avait été estimé à 0,04 % dans une méta-analyse de Powe, publiée en 1994. Pour la DMLA, le caractère chronique du traitement modifie par la suite ce rapport bénéfice/risque.

Ces taux concernent l'ensemble des anti-VEGF, et de minimes variations peuvent être notées entre les différentes molécules. Pour le ranibizumab et l'aflibercept, les données proviennent des études prospectives de référence MARINA, ANCHOR et VIEW. Pour le bevacizumab, on dispose surtout de données rétrospectives. Une étude publiée en 2008, reprenant les cas de 5 233 IVT de bevacizumab, rapportait 1 seul cas d'endophtalmie avec une incidence des endophtalmies à 0,019 %.

L'extension des indications des anti-VEGF à l'œdème maculaire des diabétiques et des occlusions veineuses peut faire discuter une variation des

taux d'endophtalmie suivant le terrain. Surtout, la possibilité de traiter ces œdèmes avec la dexaméthasone (Ozurdex®) peut inciter à comparer les taux d'endophtalmie observés après corticoïdes et anti-VEGF.

L'équipe du *Scheie Eye Institute* (Philadelphie, PA) rapporte une étude rétrospective de cohorte à partir des dossiers de 75 249 patients [19]. Les informations proviennent d'une base de données sur les remboursements de médicaments. Ces patients ont bénéficié de 406 380 IVT. Les patients avaient reçu des injections d'anti-VEGF (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, pegaptanib) et de stéroïdes intraoculaires dont la triamcinolone et la dexaméthasone. Entre 2003 et 2012, 387 714 injections d'anti-VEGF et 18 666 injections de stéroïdes avaient été réalisées. Elles ont été suivies par respectivement 73 et 24 cas d'endophtalmie, soit un taux de 0,019 % avec les anti-VEGF (1 cas pour 5 283 injections) et de 0,13 % avec les stéroïdes (1 pour 778 injections). Après ajustement pour le diagnostic, l'âge, l'ethnie et le sexe, les auteurs rapportent un risque d'endophtalmie 6,92 fois plus élevé après une injection de corticoïdes qu'après une injection d'anti-VEGF.

Les auteurs concluent que le risque d'endophtalmie n'est pas équivalent d'un traitement à un autre, et que cette notion devrait faire partie de la décision thérapeutique.

Plusieurs éléments peuvent cependant être discutés. La taille des aiguilles (plus grande pour les corticostéroïdes) pourrait faciliter la pénétration des bactéries dans le vitré. Le caractère immunosuppresseur des stéroïdes pourrait majorer le risque d'endophtalmie pour une charge bactérienne donnée. La durée de l'étude permet aux auteurs d'accumuler un effectif important, mais on peut objecter une certaine hétérogénéité de ces données. Au début

des années 2000, les recommandations sur l'asepsie n'étaient pas encore homogènes. Dans l'étude VISION qui avait validé le Macugen[®], sur 890 patients suivis pendant 54 semaines, 12 patients ont présenté une endophtalmie (1,3 %), soit 0,16 % par injection [3]. L'étude du *Scheie Eye Institute* mélange également, parmi les corticostéroïdes, les IVT de triamcinolone et celles de dexaméthasone. Pour la dexaméthasone, la modification du biseau de l'applicateur a depuis quelques années nettement facilité la procédure d'injection, ce qui a pu être associé à une diminution du risque de complication infectieuse. On peut considérer que cette étude pose une question pertinente, mais que de nombreux éléments de réponse restent à fournir pour conclure à une différence de risque d'endophtalmie entre les deux types de produit.

- **Risque de majoration d'une DMLA atrophique ?**

Les traitements par anti-VEGF des néovaisseaux de la DMLA pourraient théoriquement comporter un risque de majoration d'une atrophie géographique en raison de la suppression chronique du rôle neurotrophique du VEGF. Lors de la publication des résultats à 2 ans de l'étude CATT en 2012, les auteurs avaient noté que les groupes en traitement mensuel développaient davantage d'atrophie géographique que les groupes traités en *prn*, et que cet effet était plus marqué dans le groupe ranibizumab mensuel, mieux asséché que dans le groupe bevacizumab mensuel. Chez les patients de l'étude CATT, les plages d'atrophie étaient développées en dehors de la zone fovéale, mais elles pouvaient être associées à une certaine majoration de la gêne fonctionnelle. Les auteurs avaient fait remarquer qu'un équilibre devait vraisemblablement être recherché entre une résolution des phénomènes exsudatifs potentiellement associée au développement d'une atrophie

et la persistance de fluides intra- ou sous-rétiniens, eux-mêmes délétères pour la rétine neurosensorielle. Plus récemment, les mêmes auteurs ont évalué de façon spécifique le risque du développement d'une atrophie géographique dans l'étude CATT. Ils concluent qu'environ 1/5^e des patients de l'étude a développé une atrophie géographique dans les 2 ans de l'étude.

Deux études apportent cependant quelques nuances aux résultats de l'étude CATT. Bressler a rapporté les résultats d'une étude incluant 75 patients (81 yeux) avec des néovaisseaux de la DMLA, qui ont bénéficié d'un traitement anti-VEGF dans le cadre des études pivots et qui ont bénéficié d'une extension de suivi d'au moins 3 ans et demi après initiation du traitement. Les auteurs ont évalué l'incidence des hémorragies et de l'atrophie géographique. Les auteurs concluent d'abord que ces patients, traités par anti-VEGF pour des néovaisseaux choroïdiens, peuvent développer des hémorragies dans les 3 ans et demi suivant le début du traitement voire après. En revanche, la survenue de nouvelles plages d'atrophie géographique en dehors des limites de la lésion initiale semble peu probable s'il n'y a pas initialement déjà des zones d'atrophie en dehors de cette lésion.

Enfin, tout récemment, Nancy Holekamp (Saint Louis, MO) reprenait pour la *Macula Society* les résultats concernant l'atrophie de l'étude HARBOR. Il s'agit d'une étude prospective développée par Genentech, comportant 1095 patients et qui comparait le ranibizumab 0,5 mg ou 2 mg mensuel ou *prn* pour le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA. Dans l'analyse *post hoc* de l'étude, ces auteurs observent surtout que la présence ou le développement d'une atrophie n'empêchait pas les patients de gagner de l'acuité visuelle. L'absence de DSR, la présence d'un œdème maculaire, la présence d'une atrophie sur l'œil adelphe

étaient des facteurs associés au développement d'une atrophie géographique sur l'œil traité.

Il s'agit d'une étude *post hoc* sans groupe témoin et sans homogénéité parfaite des patients ni des traitements. On retiendra qu'avec les données actuelles sur les yeux traités par anti-VEGF, il reste à établir si l'atrophie maculaire se développe de façon naturelle en raison de la présence de néovaisseaux, ou en raison de l'inhibition thérapeutique du VEGF. Dans l'étude HARBOR, le développement de l'atrophie n'est pas apparu contrebalancer l'effet bénéfique du ranibizumab au cours des 2 ans de l'étude.

Au vu de l'âge de nos patients, il semble aussi difficile d'imaginer la sanction pratique qui résulterait d'un risque de majoration de l'atrophie par le traitement permettant aux patients de stabiliser leur acuité visuelle à court terme.

2. Facteurs de pronostic visuel des néovaisseaux de la DMLA

Outre l'acuité initiale, certains auteurs ont montré que l'acuité visuelle mesurée 3 mois après le début du traitement pouvait être un facteur important du pronostic. Des facteurs génétiques interviennent également, et de façon notable : les patients présentant un polymorphisme à risque sur le *CFH* ou sur l'*ARMS2/HTRA1* auraient une réponse moins favorable aux traitements anti-VEGF [20]. Pour la majorité de nos patients, ces éléments génétiques ne sont cependant pas actuellement recherchés. L'aspect initial des néovaisseaux en imagerie est, toutefois, un élément facilement accessible. La grande taille des néovaisseaux a été proposée comme facteur pronostique. Elle est cohérente avec l'augmentation du délai avant prise en charge. En revanche, l'aspect en autofluorescence qui comporte pourtant des éléments originaux, associés à "l'état de santé" de l'épithélium pigmentaire, n'entrerait pas parmi

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

les facteurs du pronostic fonctionnel, au moins à court terme.

L'équipe de Schmidt-Erfurth à Vienne a noté à plusieurs reprises l'association défavorable de l'œdème intrarétinien pour le pronostic visuel des néovaisseaux. Dans deux articles publiés en 2014, ils montrent que l'œdème rétinien initial est un facteur de mauvais pronostic visuel. Ce facteur pronostique est retrouvé quel que soit l'anti-VEGF utilisé. Dans ces études, la présence d'un décollement séreux rétinien (DSR) n'avait pas d'effet sur le pronostic visuel, sauf s'il était récurrent. La présence d'un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) initial n'était un facteur de mauvais pronostic visuel qu'en association avec un œdème rétinien et un DSR.

L'implication de multiples facteurs rend difficile l'évaluation du pronostic visuel lors de la consultation initiale. C'est pourtant une notion importante à établir pour le patient comme pour le médecin. Elle permet de mieux motiver le patient pour un traitement chronique lorsque le pronostic visuel est plutôt favorable, et pour un traitement à plus brève échéance lorsque le pronostic est plus réservé (**fig. 4**).

Il importe toujours, dans un premier temps, de relativiser les choses et de bien préciser que la maladie ne conduit pas à la cécité, les patients gardant une vision d'ensemble même lorsque les deux yeux sont impliqués. Le fait d'établir le pronostic visuel – même de façon relative – permet de mieux motiver le patient pour un traitement chronique lorsque le pronostic visuel est plutôt favorable, et pour un traitement à plus brève échéance lorsque le pronostic est plus réservé.

3. Quel rythme de traitement utiliser en 2016 ?

En France, le Lucentis® et l'Eylea® sont indiqués dans le traitement de la forme



Fig. 4 : Explications après l'examen initial. On prendra soin de communiquer au patient la feuille de consentement éclairé.

néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, quelle que soit la localisation des néovaisseaux. Le traitement sera initié avec une injection intravitréenne par mois pendant 3 mois. Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement sont déterminés par le médecin en fonction de l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et les données de l'imagerie. Entre le schéma *prn* uniquement réactif, dépendant de l'imagerie, et le schéma mensuel proactif et qui ne requiert pas d'imagerie, plusieurs schémas thérapeutiques peuvent être proposés.

Chaque schéma présente des avantages et des inconvénients. Dans le schéma *prn*, les patients sont traités au moment de la récurrence, c'est-à-dire à la réapparition de fluide en OCT (traitement "réactif"). La répétition des ces récurrences au cours du suivi est probablement responsable d'une altération de la fonction visuelle sur le long terme. D'autant plus que le délai entre la récurrence et son identification est long. Par ailleurs, la surveillance mensuelle stricte des patients est parfois difficile à mettre en place. Dans le régime fixe mensuel ou bimestriel, les

patients sont traités avant la récurrence (traitement "proactif"). Ce schéma permet de maintenir le gain d'acuité visuelle sur le long terme. Il est néanmoins difficilement acceptable pour le patient, et implique qu'un certain nombre de patients soient "surtraités". Dans le régime *Treat & Extend* (**fig. 5**), les patients sont traités avant la récurrence. Le fait d'allonger le délai entre chaque injection permet de diminuer le nombre de traitements. Là encore, un certain nombre de patients risquent d'être "surtraités". Le schéma *Observe & Plan* a l'avantage de réévaluations régulières mais peu fréquentes entre les traitements. Une idée générale pour l'évolution de ces schémas est de mobiliser le patient, son entourage et l'équipe médicale le moins souvent possible, mais au moment approprié et pour des évaluations combinées à des traitements ou des traitements simples.

En pratique, il ne semble pas y avoir de schéma type qui correspondrait à toutes les situations. Le discours au patient est un élément primordial. Lors de l'examen initial, on prendra soin d'expliquer le caractère chronique de la maladie avec la nécessité de retraitements fréquents et surtout d'une surveillance. Ce discours reprend souvent la notion suivant laquelle on réalise "le moins d'injections possible pour maintenir le meilleur résultat possible".

Le schéma de traitement est choisi en fonction de l'adhésion du patient et de son entourage et des possibilités de l'équipe médicale. Quel que soit le schéma choisi, il est primordial de le respecter rigoureusement.

La surveillance des patients au cours de cette phase d'entretien va permettre de s'assurer que la réponse au traitement est bonne et qu'elle le demeure. Elle permet aussi de repérer les éventuelles variations d'efficacité du traitement, qui impliquent de rapprocher les injections ou de modifier le traitement.

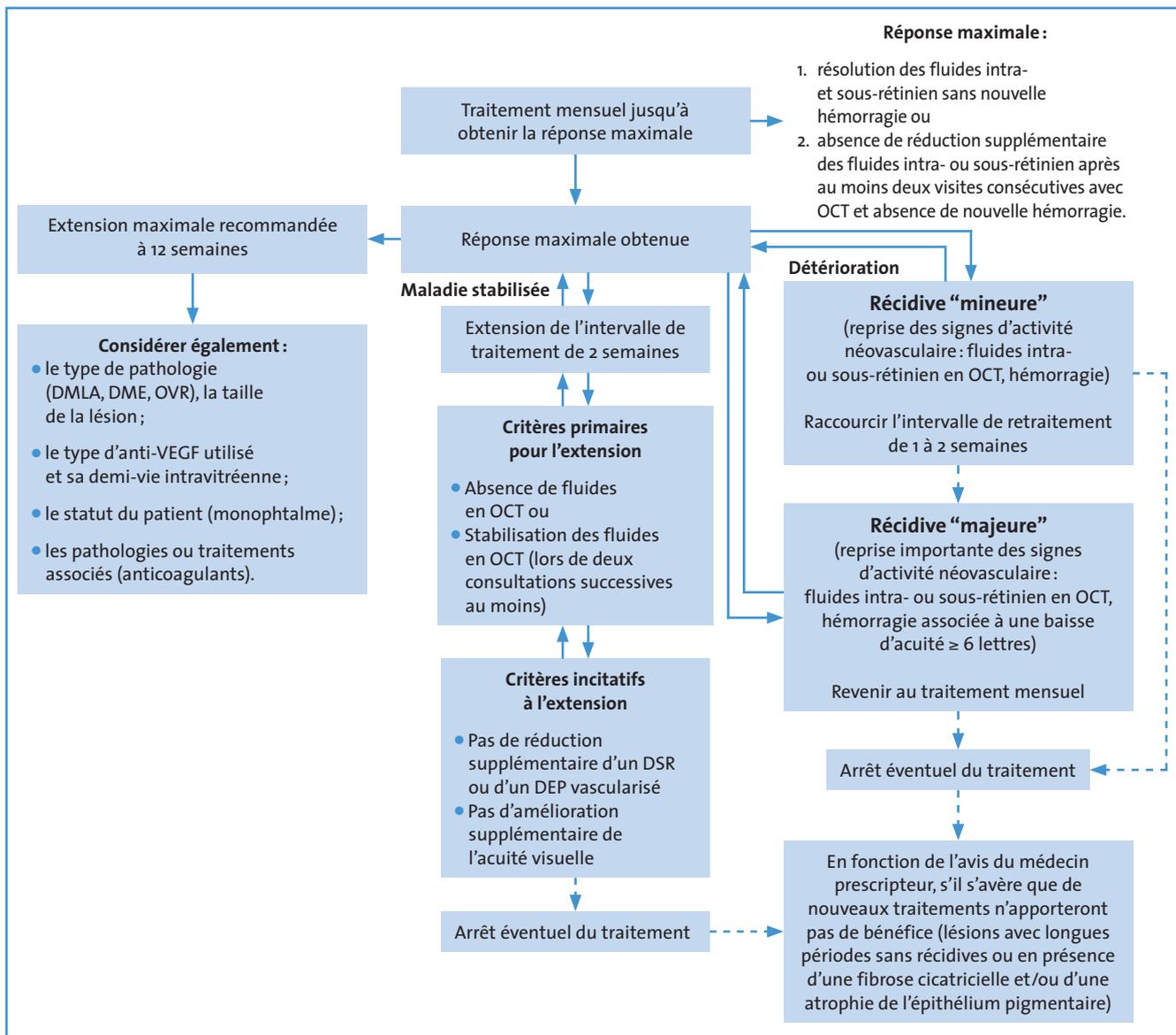


FIG. 5 : Proposition de standardisation du protocole T&E (DEP : décollement de l'épithélium pigmentaire, DSR : décollement séreux rétinien). Le schéma définit des récédives mineures ou des récédives majeures en fonction de l'importance de la reprise des signes d'activité néovasculaire et en fonction de l'association éventuelle à une baisse d'acuité visuelle.

Cette surveillance va aussi permettre de distinguer les patients qui n'ont besoin que de quelques injections de ceux pour lesquels le gain visuel n'est pas suffisamment important pour justifier des réinjections multiples. Enfin, on informe bien les patients que le traitement et encore plus la surveillance n'ont actuellement pas de date de fin déterminée.

4. Formes évoluées : critères d'efficacité de la réadaptation basse vision

Depuis l'utilisation des anti-VEGF, on considère qu'un patient en situation de basse vision peut bénéficier d'une réadaptation lorsque les phénomènes exsudatifs sont résolus. En raison du caractère uniquement suspensif du

traitement anti-VEGF, il est parfois difficile de déterminer à quel moment les patients sont suffisamment stabilisés pour bénéficier à la fois d'injections d'entretien et d'une réadaptation basse vision. En outre, la variabilité des déficits auxquels elle s'adresse, la variabilité de réponse des patients expliquent en partie la difficulté à définir la place de la réadaptation basse vision. Surtout,

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

le manque de critères d'efficacité bien définis ne contribue pas à définir l'intérêt de ces techniques.

Les premières études sur la basse vision comportaient une évaluation de la satisfaction des patients et la fréquence d'utilisation des aides optiques. Par la suite, l'évaluation était davantage centrée sur des éléments objectifs tels que la vitesse de lecture, la facilité à se repérer dans un texte (**fig. 6**). De telles mesures objectives des performances visuelles peuvent cependant être un peu décalées des performances des patients dans leurs conditions habituelles. Puisque la réadaptation basse vision comporte un ensemble de techniques qui sont adaptées de manière très spécifique au handicap visuel et à l'activité des patients, il semble logique que l'évaluation de l'efficacité de la réadaptation soit également centrée sur l'activité habituelle des patients.

L'objectif de la réadaptation est finalement d'améliorer la capacité des patients à réaliser les tâches qui dépendent de la vision dans leur activité quotidienne. Cette amélioration fonctionnelle n'implique pas obligatoirement une amélioration du chiffre de l'acuité visuelle. Un questionnaire d'évaluation comportera logiquement une part d'adaptation à l'activité quotidienne. Une étude prospective observationnelle comportant 779 patients a

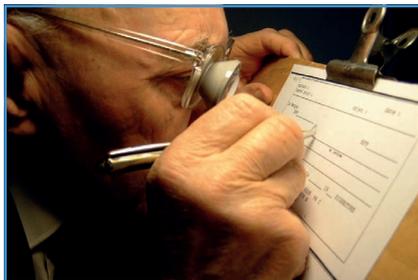


FIG. 6 : Une amélioration des performances visuelles est obtenue chez 44 à 50 % des patients après réadaptation basse vision, mais il semble difficile pour les praticiens d'en estimer le résultat à l'avance (cliché M.-P. Beaunoir, hôpital Lariboisière).

évalué les performances visuelles dans quatre domaines fonctionnels (lecture, mobilité, fonction motrice visuelle, synthèse des informations visuelles) avant, pendant et au terme d'une réadaptation basse vision [21].

Les auteurs notent que les valeurs prédictives modérées de l'acuité visuelle et de l'âge sont indépendantes, ce qui est cohérent avec la difficulté pour les ophtalmologistes à prévoir le bénéfice d'une réadaptation basse vision. Les patients avec une acuité supérieure à 20/60 et inférieure à 20/200 ont eu les meilleurs résultats après réadaptation. Un effet plus modeste a été observé chez les patients ayant une baisse moins importante de l'acuité (entre 20/70 et 20/200), peut-être parce que ces patients n'entraient pas dans les critères pour obtenir une aide à l'acquisition d'une assistance optique. En revanche, le bénéfice visuel chez les patients ayant les meilleures acuités pouvait être obtenu avec des moyens simples.

On retiendra surtout qu'une amélioration des performances visuelles a été obtenue chez 44 à 50 % des patients après réadaptation basse vision, et aussi qu'il est difficile pour les praticiens d'en estimer à l'avance le résultat. L'âge et l'acuité interviennent, mais de façon indépendante et pas toujours dans le même sens. Outre le chiffre de l'acuité visuelle, l'évaluation de l'efficacité de la réadaptation basse vision est mieux réalisée avec des questionnaires comportant des données sur le quotidien des patients.

Perspectives : anti-PDGF

Le PDGF-B est la principale cytokine impliquée dans le contrôle, le recrutement, la croissance et la survie des péricytes (**fig. 7**). Les péricytes représentent un facteur de résistance aux anti-VEGF, alors que les traitements

par anti-VEGF vont justement stimuler la sécrétion de PDGF et la croissance de péricytes, constituant un cercle vicieux (**fig. 8**). Les inhibiteurs du PDGF séparent les péricytes des néovaisseaux, ce qui permet aux anti-VEGF de parvenir au contact des cellules endothéliales.

Fovista est un anti-PDGF développé par Ophthotech. Il s'agit d'un aptamer qui se fixe sur le PDGF-B. Une étude de phase IIb, randomisée en double insu et contrôlée, a récemment associé le Fovista avec le ranibizumab. Elle comportait 449 patients répartis en trois groupes :

- Fovista (0,3 mg) + ranibizumab ;
- Fovista (1,5 mg) + ranibizumab ;
- ranibizumab seul.

À l'issue des 24 semaines, les patients du groupe Fovista (1,5 mg) + ranibizumab ont gagné 10,6 lettres, ceux du groupe Fovista (0,3 mg) + ranibizumab 8,8 lettres et ceux du groupe ranibizumab seul 6,5 lettres. Il existe un gain d'acuité visuelle de 62 % pour les patients ayant eu un traitement combiné avec la posologie la plus importante de Fovista par rapport à la monothérapie par ranibizumab. Les courbes de la **figure 9** montrent aussi que les patients ayant eu un traitement combiné ont un gain d'acuité visuelle qui semble progresser de manière continue jusqu'à la fin de l'étude, alors que le gain d'acuité visuelle des patients traités par ranibizumab seul est faible à partir de la 8^e semaine. En outre, 11,9 % des patients du groupe combiné gagnent plus de 5 lignes d'AV contre 4,1 % des patients du groupe monothérapie. 12,3 % des patients ayant un traitement combiné ont une AV finale de plus de 8/10 contre 5,6 % des patients traités par ranibizumab seul. De plus, à la 24^e semaine, 32 % des patients ayant eu un traitement combiné n'ont pas de matériel hyperréfléctif sous-rétinien contre 21 % de ceux ayant eu une monothérapie.

Une étude récente prospective monocentrique non randomisée, réalisée par P. Dugel, a inclus 27 patients ayant une membrane néovasculaire avec des résultats sous-optimaux aux anti-VEGF. Les patients ont été divi-

sés en deux groupes : un groupe a eu un prétraitement avec une injection de Fovista 24 heures avant le traitement combiné associant ranibizumab et Fovista. Le second groupe a eu uniquement un traitement combiné.

Après une phase d'induction de trois traitements combinés, les patients du groupe avec prétraitement par Fovista ont gagné +11,1 lettres vs +4,7 lettres pour le second groupe.

Le gain d'acuité visuelle plus important des patients traités par le traitement combiné pourrait être dû à la régression des néovaisseaux choroïdiens et l'inhibition de la fibrose grâce à l'anti-PDGF, alors que le gain d'acuité visuelle des patients traités par anti-VEGF est essentiellement secondaire à la diminution de la perméabilité des néovaisseaux choroïdiens.

Comme illustrés plus haut, ces éléments font entrevoir le rôle important de l'imagerie et, en particulier, de l'angio-OCT pour guider les retraitements par une association anti-VEGF + anti-PDGF.

Conclusion

L'année était donc riche de données à la fois sur l'imagerie, les modalités et les risques des traitements des néovaisseaux et sur des perspectives à plus long terme, avec l'espoir de traitements plus efficaces et moins fréquents dans un avenir proche

Bibliographie

1. SOUÏED EH, DELCOURT C, QUERQUES G *et al.* Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the Nutritional AMD Treatment 2 study. *Ophthalmology*, 2013;120:1619-1631.
2. 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.
3. AWH CC, LANE AM, HAWKEN S *et al.* CFH and ARMS2 genetic polymorphisms predict response to antioxidants and zinc in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2013;120:2317-2323.
4. KLEIN ML, FRANCIS PJ, ROSNER B *et al.* CFH and LOC387715/ARMS2 genotypes and treatment with antioxidants and zinc for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2008;115:1019-1025.

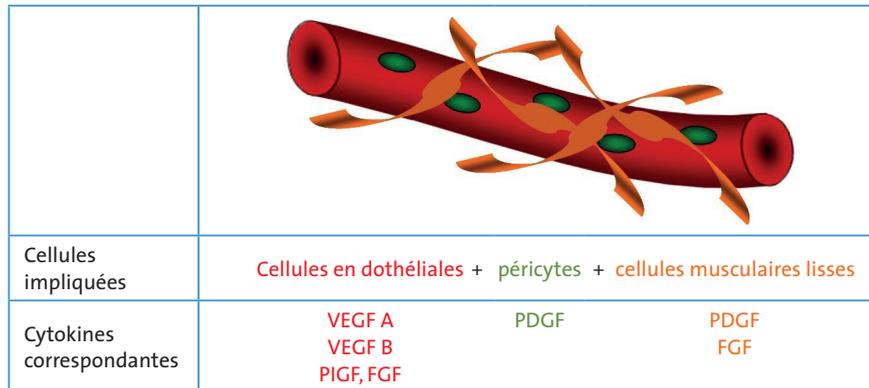


Fig. 7 : De nombreuses cellules et cytokines sont impliquées dans l'angiogenèse et le processus de fibrose associés aux néovaisseaux.

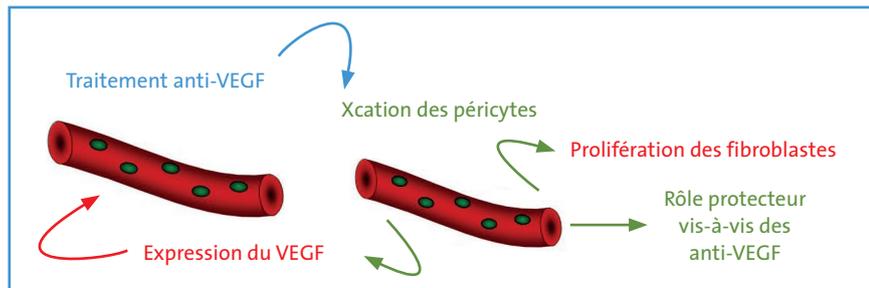


Fig. 8 : Le traitement anti-VEGF des néovaisseaux est à l'origine d'une multiplication des péricytes. Ces péricytes provoquent une prolifération des fibroblastes à l'origine de la fibrose intra- et sous-rétinienne. Les péricytes ont aussi un rôle protecteur vis-à-vis des anti-VEGF. Enfin, ces péricytes provoquent une hyperexpression de VEGF favorisant la croissance ou le maintien des néovaisseaux.

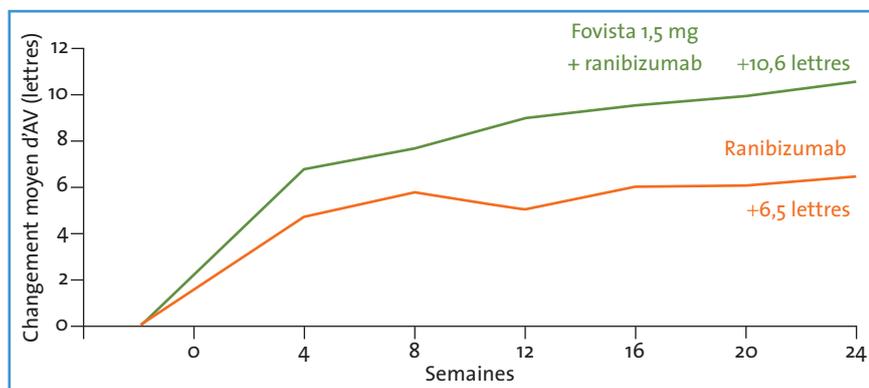


Fig. 9 : À l'issue des 24 semaines, les patients du groupe Fovista (1,5 mg) + ranibizumab ont gagné 10,6 lettres, ceux du groupe ranibizumab seul 6,5 lettres. Il existe un gain d'acuité visuelle de 62 % pour les patients ayant eu un traitement combiné, avec la posologie la plus importante de Fovista par rapport à la monothérapie par ranibizumab.

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

5. REYNOLDS R, ROSNER B, SEDDON JM. Dietary omega-3 fatty acids, other fat intake, genetic susceptibility, and progression to incident geographic atrophy. *Ophthalmology*, 2013;120:1020-1028.
6. AWH CC, HAWKEN S, ZANKE BW. Treatment response to antioxidants and zinc based on CFH and ARMS2 genetic risk allele number in the Age-Related Eye Disease Study. *Ophthalmology*, 2015;122:162-169.
7. Chew EY, Klein ML, Clemons TE *et al*. Genetic testing in persons with age-related macular degeneration and the use of the AREDS supplements: to test or not to test? *Ophthalmology*, 2015;122:212-215.
8. MERLE BM, BENLIAN P, PUCHE N *et al*. Circulating omega-3 Fatty acids and neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014;55:2010-2019.
9. MERLE BM, RICHARD F, BENLIAN P *et al*. CFH Y402H and ARMS2 A69S Polymorphisms and Oral Supplementation with Docosahexaenoic Acid in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Patients: The NAT2 Study. *PLoS ONE*, 2015;10:e0130816.
10. MORA JR, IWATA M, VON ANDRIAN UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*, 2008;8:685-698.
11. PAREKH N, CHAPPELL RJ, MILLEN AE *et al*. Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 through 1994. *Arch Ophthalmol*, 2007;125:661-669.
12. MILLEN AE, MEYERS KJ, LIU Z *et al*. Association Between Vitamin D Status and Age-Related Macular Degeneration by Genetic Risk. *JAMA Ophthalmol*, 2015.
13. KLEIN R, KLEIN BE, KNUDTSON MD *et al*. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 2007;114:253-262.
14. KLEIN R, MYERS C, LEE K *et al*. Small Drusen and Age-Related Macular Degeneration: The Beaver Dam Eye Study. *J Clin Med*, 2015;4:424-440.
15. SPAIDE RF, FUJIMOTO JG, WAHEED NK. Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*, 2015;35:2161-2162.
16. LUMBROSO B, RISPOLI M, SAVASTANO MC. Longitudinal Optical Coherence Tomography-Angiography Study of Type 2 Naive Choroidal Neovascularization Early Response after Treatment. *Retina*, 2015;35:2242-2251.
17. SPAIDE RF. Optical Coherence Tomography Angiography Signs of Vascular Abnormalization With Antiangiogenic Therapy for Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 2015;160:6-16.
18. DEDANIA VS, BAKRI SJ. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal anti-VEGF agents: what is the evidence? *Retina*, 2015;35:841-858.
19. VANDERBEEK BL, BONAFFINI SG, MA L. The Association between Intravitreal Steroids and Post-Injection Endophthalmitis Rates. *Ophthalmology*, 2015;122:2311-2315 e1.
20. DEDANIA VS, GROB S, ZHANG K *et al*. Pharmacogenomics of response to anti-VEGF therapy in exudative age-related macular degeneration. *Retina*, 2015;35:381-391.
21. GOLDSTEIN JE, JACKSON ML, FOX SM *et al*. Clinically Meaningful Rehabilitation Outcomes of Low Vision Patients Served by Outpatient Clinical Centers. *JAMA Ophthalmol*, 2015;133:762-769.

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