

Brèves

Incidence et progression de la DMLA : pas de différence associée à l'utilisation de statines

ESHTEIAGHI A, POPOVIC M, SOTHIVANNAN A *et al.* Statin use and the incidence of age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Retina*, 2022;42:643-652.

Plusieurs facteurs de risque de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA : obésité, hypertension artérielle, tabagisme...) sont communs avec l'athérosclérose et, depuis quelques années, des auteurs ont cherché à évaluer si l'utilisation d'agents hypolipémiants comme les inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA réductase (statines) pouvait avoir un rôle bénéfique pour prévenir l'évolution de la DMLA.

En abaissant les taux de lipides sériques, les statines pourraient avoir un effet favorable sur les dépôts lipidiques de la membrane de Bruch, qui ont été évoqués dans la pathogénie des drusen [1, 2]. Elles ont aussi des effets antioxydants [3]. Enfin, en régulant à la baisse l'activation des facteurs de transcription, elles pourraient diminuer l'expression du VEGF et de certaines cytokines de l'inflammation [4] (*fig. 1*).

En dépit de ces aspects théoriques, les études d'observation sur l'intérêt des statines pour la DMLA sont assez contradictoires. Une étude transversale réalisée en 2001 comportant 379 participants au Royaume-Uni suggérait un effet protecteur [5]. Plus récemment, une série d'études observationnelles avec de

plus grands effectifs n'a pas montré de différence significative dans l'incidence de la DMLA entre les utilisateurs et les non-utilisateurs de statines [6, 7]. Certaines études ont même rapporté un effet néfaste de leur utilisation. Dans une étude de cohorte réalisée en 2013, l'utilisation de statines pendant plus de 12 mois était associée à un risque accru de développer une DMLA exsudative [8].

Les auteurs de cette méta-analyse publiée dans le numéro d'avril de *Retina* reprennent les données de 21 articles (1 essai randomisé avec groupe témoin et 20 études d'observation) regroupant 1 460 989 participants pour évaluer le risque de développement ou de progression de la DMLA chez les patients utilisant des statines. Les principaux critères évalués étaient l'incidence et la progression de la DMLA. Le critère secondaire était l'incidence des formes précoces (maculopathie liée à l'âge [MLA]) et des formes évoluées de la DMLA (formes néovasculaires, atrophie géographique).

Les rapports de risque regroupés (intervalle de confiance à 95 %) de l'utilisation de statines sur l'incidence de la DMLA, quelle qu'elle soit, précoce ou tardive, étaient respectivement de 1,05 (0,85-1,29; $p = 0,44$), 0,99 (0,88-1,11; $p = 0,86$) et 1,15 (0,90-1,47; $p = 0,27$). Chez les patients atteints de DMLA existante, les rapports de risque respectifs de l'utilisation de statines sur l'incidence de la progression de la DMLA, de la néovascularisation choroïdienne et de l'atrophie géographique étaient de 1,04 (0,70-1,53; $p = 0,85$), 0,99 (0,66-1,48; $p = 0,95$) et 0,84 (0,58-1,22; $p = 0,36$). Les résultats de cette méta-analyse ne montrent pas de différence significative ni pour l'incidence, ni pour la progression de la DMLA associée à l'utilisation de statines.

Le caractère observationnel de la plupart des études incluses dans cette méta-analyse représente une certaine limite. En dehors d'une étude randomisée avec témoins, les données ont été recueillies à partir d'un mélange d'études transversales, d'études de cohorte et d'études cas-témoins.

La plupart des études ont utilisé des ajustements statistiques pour les variables comportant un risque de confusion important, comme l'âge ou la notion d'hypertension artérielle. Cependant, les patients sous statines pouvaient avoir un processus de dyslipidémie plus évolué, ce qui pouvait affecter le risque de DMLA.

Une autre limite de cette méta-analyse était la jeunesse relative de la population étudiée et la faible durée des études incluses. L'âge moyen des patients regroupés dans la méta-analyse était de 67,1 ans et la durée moyenne de suivi de la plupart des études était inférieure à 5 ans. Chez les utilisateurs de statines, il est possible que la durée du traitement n'ait pas été suffisamment longue pour produire un effet significatif sur la DMLA.

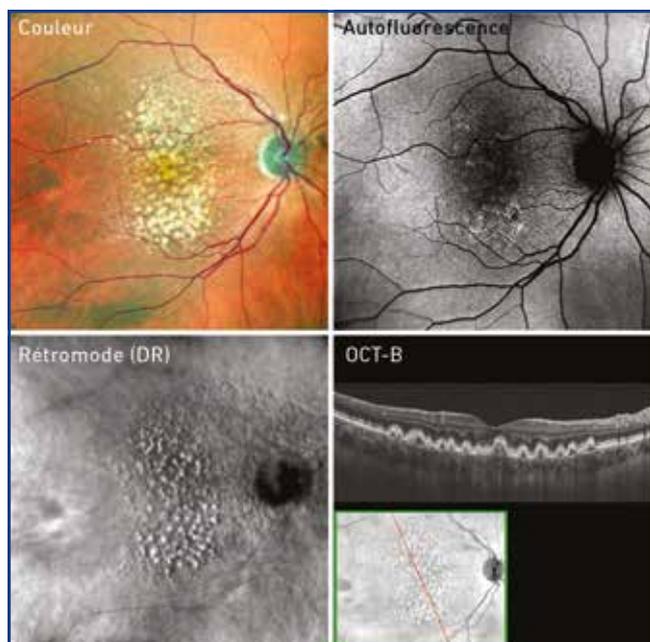


Fig. 1 : Forme précoce de DMLA (maculopathie liée à l'âge) associant des drusen séreux et des pseudodrusen réticulés mis en évidence sur les clichés sans préparation et le B-scan d'OCT. Le cliché en autofluorescence montre en outre des migrations pigmentaires (clichés TD, Mirante, Nidek; OCT Cirrus 5000, Zeiss).

I Brèves

Enfin, de nombreuses études de cette méta-analyse ont mesuré indirectement l'utilisation des statines par le biais de questionnaires ou de l'historique des prescriptions dans les dossiers médicaux, ce qui peut nuire à la fiabilité des données.

BIBLIOGRAPHIE

1. PAULEIKHOFF D, HARPER CA, MARSHALL J *et al.* Aging changes in Bruch's membrane. A histochemical and morphologic study. *Ophthalmology*, 1990;97:171-178.
2. GUYMER RH, CHIU AWI, LIM L *et al.* HMG CoA reductase inhibitors (statins): do they have a role in age-related macular degeneration? *Surv Ophthalmol*, 2005;50:194-206.
3. MOON GJ, KIM SJ, CHO YH *et al.* Antioxidant effects of statins in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *J Clin Neurol*, 2014;10:140-147.
4. DICHTL W, DULAK J, FRICK M *et al.* HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003;23:58-63.
5. HALL NF, GALE CR, SYDDALL H *et al.* Risk of macular degeneration in users of statins: cross sectional study. *Br Med J* 2001;323:375-376.
6. SMEETH L, DOUGLAS I, HALL AJ *et al.* Effect of statins on a wide range of health outcomes: a cohort study validated by comparison with randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*, 2009;67:99-109.
7. LEE H, JEON HL, PARK SJ *et al.* Effect of statins, metformin, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin II receptor blockers on age-related macular degeneration. *Yonsei Med J*, 2019;60:679-686.
8. VANDERBEEK BL, ZACKS DN, TALWAR N *et al.* Role of statins in the development and progression of age-related macular degeneration. *Retina*, 2013;33:414-422.

Atrophie géographique et pegcetacoplan : faut-il traiter plus tôt ?

NITTALA MG, METLAPALLY R, IP M *et al.* Association of pegcetacoplan with progression of incomplete retinal pigment epithelium and outer retinal atrophy in age-related macular degeneration: a post hoc analysis of the FILLY randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2022;140:243-249.

Dans le rapport de 2007 de la Société Française d'Ophtalmologie, le Pr Soubbrane définissait la DMLA comme "une atteinte maculaire tardive multifactorielle, apparaissant sur un terrain génétiquement prédéterminé, dont l'expression clinique est fonction de facteurs additionnels et environnementaux". Depuis une dizaine d'années, l'aspect génétique de la DMLA est progressivement apparu comme un élément majeur : on considère que son héritabilité est d'environ deux tiers, bien plus que pour d'autres maladies systémiques comme le diabète ou les pathologies cardiovasculaires ou oculaires comme le glaucome et la myopie. Cet aspect génétique est aussi rendu complexe par le nombre de variants impliqués dans la pathogénie de la DMLA.

La majeure partie de ces variants affectent le système du complément (**fig. 1**). Pour certains auteurs, la DMLA serait même une maladie systémique caractérisée par une activation dysfonctionnelle du complément, dont les lésions oculaires ne seraient qu'une expression locale [1].

L'inhibition du système du complément à des fins thérapeutiques se révèle pourtant difficile, probablement parce qu'il s'agit justement d'un "système" comportant une trentaine de protéines soit plasmatiques, soit associées aux membranes cellulaires. À l'inverse, l'utilisation des anti-VEGF a constitué un succès thérapeutique "rapide" pour les complications néovasculaires de la maladie, peut-être parce que ces molécules ont une cible unique.

Les inhibiteurs du complément ont été développés depuis plusieurs années pour le traitement de l'atrophie géographique (AG). Dans une étude sur les variants du facteur H du complément (CFH), du C3, des gènes *ARMS2* et sur la progression de l'AG dans une grande cohorte de patients atteints de DMLA et d'AG bilatérale, les auteurs ont remarqué que tous les variants à risque génétique étaient associés au risque de développer une AG [2]. Les résultats de l'étude ne montraient cependant pas d'association avec la progression de la maladie une fois qu'elle avait débuté [2]. Plus récemment, deux essais cliniques randomisés ciblant le C3 (pegcetacoplan – étude FILLY) ou le C5 (avacincaptad pegol) ont montré que l'inhibition du complément était associée à une réduction de la croissance des plages d'atrophie [3, 4].

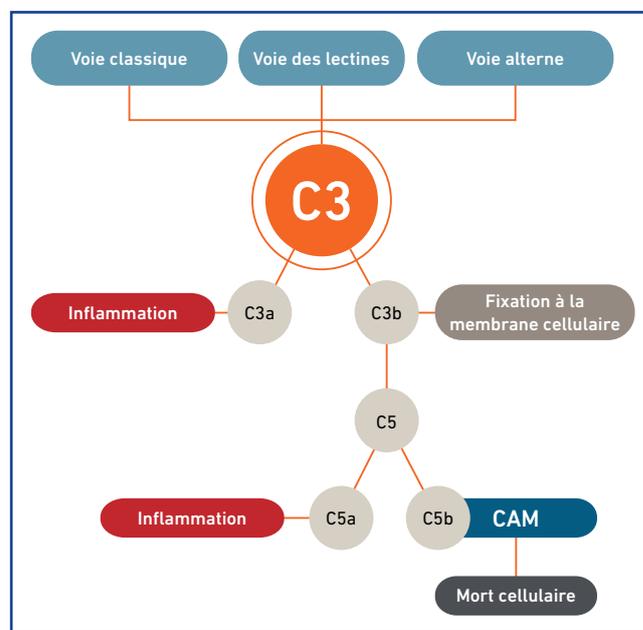


Fig. 1 : Voie effectrice commune du complément. Les voies classique, des lectines et alterne aboutissent à l'activation du C3 dont le clivage conduit à l'assemblage du complexe d'attaque membranaire (CAM) et au recrutement des leucocytes.

Le numéro de mars dernier de *JAMA Ophthalmology* publie une analyse *post hoc* de l'étude FILLY [3]. Les auteurs ont analysé les images d'OCT dans des zones situées à distance des bords des plages d'atrophie pour tenter de mieux évaluer l'effet du traitement sur les lésions précoces de l'AG. Ils montrent que les yeux recevant du pegcetacoplan présentaient des taux plus faibles de progression de l'iRORA vers le cRORA par rapport aux témoins, ce qui suggère un effet potentiel du pegcetacoplan lorsqu'il est administré plus tôt dans la progression de la DMLA, avant le développement de l'atrophie.

Un éditorial de Hendrik Scholl (Bâle, Suisse) accompagne la publication de cet article [5]. L'auteur fait remarquer que le rôle important du complément dans la pathogénie de la DMLA inciterait à traiter de façon plus précoce, au stade de la DMLA intermédiaire ou même précoce. Il montre la difficulté à mettre en place des essais cliniques regroupant des patients avec des formes précoces de DMLA, parce qu'une faible proportion de ces patients est susceptible de développer une atrophie géographique des années après l'inclusion. Une piste consisterait à identifier et quantifier les marqueurs de la maladie pour faciliter la sélection des patients à risque. À ce niveau, l'intelligence artificielle pourrait être un outil utile pour un phénotypage précis des images du fond d'œil.

BIBLIOGRAPHIE

1. SCHOLL HPN, CHARBEL ISSA P, WALIER M *et al.* Systemic complement activation in age-related macular degeneration. *PLoS One*, 2008;3:e2593.
2. SCHOLL HPN, FLECKENSTEIN M, FRITSCHÉ LG *et al.* CFH, C3, and ARMS2 are significant risk loci for susceptibility but not for disease progression of geographic atrophy due to AMD. *PLoS One*, 2009;4:e7418.
3. LIAO DS, GROSSI FV, EL MEHDI D *et al.* Complement C3 inhibitor pegcetacoplan for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: a randomized phase 2 trial. *Ophthalmology*, 2020;127:186-195.
4. JAFFE GJ, WESTBY K, CSAKY KG *et al.* C5 inhibitor avacincaptad pegol for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: a randomized pivotal phase 2/3 trial. *Ophthalmology*, 2021;128:576-586.
5. SCHOLL HPN. Complement inhibition in age-related macular degeneration-Treat early! *JAMA Ophthalmol*, 2022;140:250-251.



T. DESMETTRE

Centre de rétinologie médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.