



UNIVERSITE DES PATIENTS: CAPSULE DMLA

CDR Hôpital des 15/20

Mardi 08/11/2022

Dan STOPEK, Caroline LAURENT-CORIAT,
Hôpital des XV XX , Service Pr Paques

Cadre de santé: Nathalie Gregoire

Les chiffres de la DMLA ^{1,2}

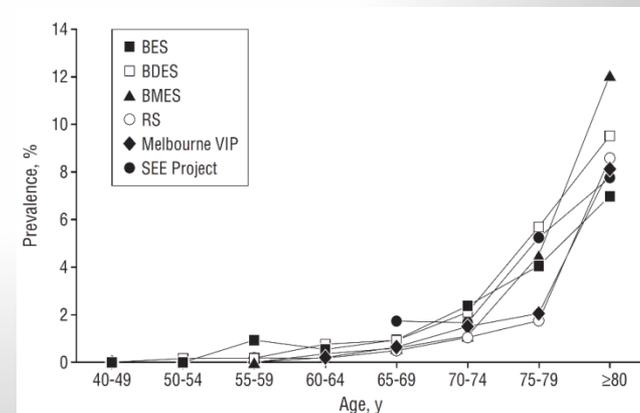
- Prévalence des drusen $\geq 125 \mu\text{m}^*$ (signe précurseur de la DMLA):
 - 40 ans : 1%
 - 70 ans : 10%
 - +80 ans : 25-30%
- Prévalence DMLA*:
 - 50-60 ans : < 1%
 - +80 ans : 10%
 - +90 ans : 15%
- 600 000 à 1 million de patients atteints de DMLA en France
- 1^{ère} cause de malvoyance dans les pays industrialisés après l'âge de 50 ans



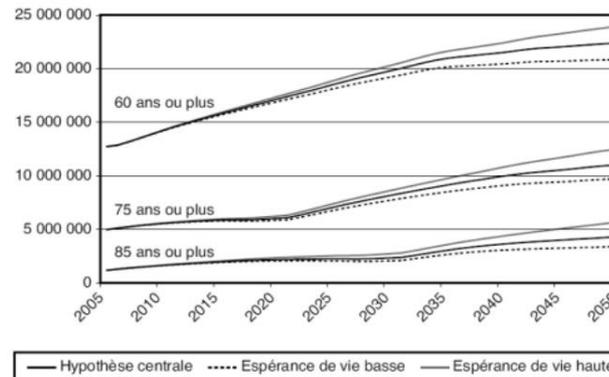
*dans la population caucasienne

Prévalence de la DMLA en France et en Europe

- La DMLA est la **première cause de malvoyance après 50 ans** dans les pays industrialisés.
- La prévalence de la maladie est de **8% après 50 ans**, soit environ **1,5 million de personnes en France** et **augmente avec l'âge**
- La fréquence de la DMLA est d'environ :
 - 1% avant 70 ans,
 - 3% entre 70 et 80 ans,
 - 12% après 80 ans.



Dans le futur ?

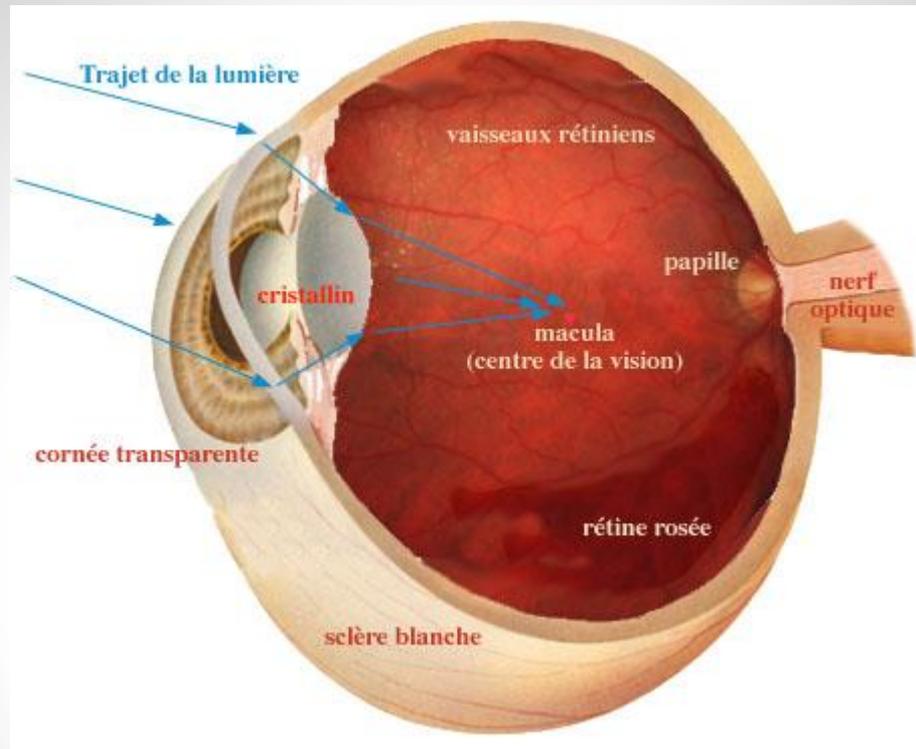


Champ : France métropolitaine.

Source : projections de population 2005-2050, Insee.

- Selon l'INSEE, la population française âgée ≥ 75 ans sera deux fois plus nombreuse en 2070 qu'en 2013 (+ 7,8 millions)
- En se projetant dans l'avenir, on estime que le nombre de cas de DMLA (atrophique et exsudative) va augmenter de 50 % d'ici 20 ans et doubler d'ici 30 ans, en atteignant plus d'1 million de cas

L'œil, organe de la perception lumineuse



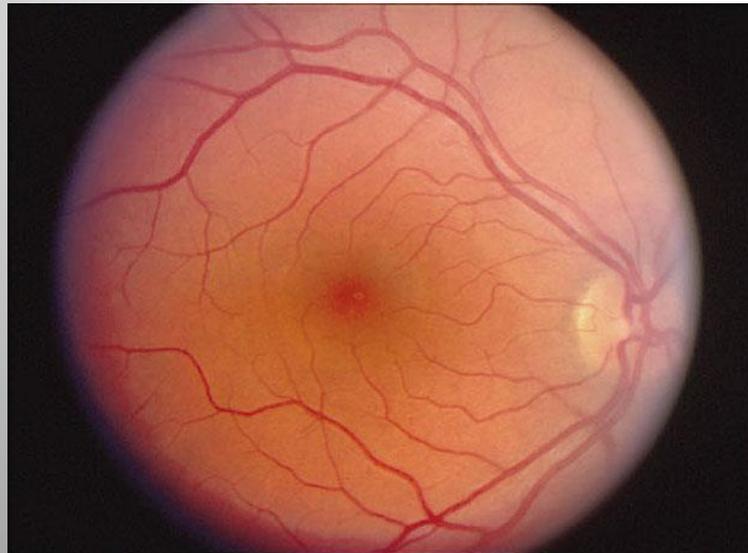
La lumière forme une image sur la rétine et stimule le système nerveux optique

lumière → œil — cerveau

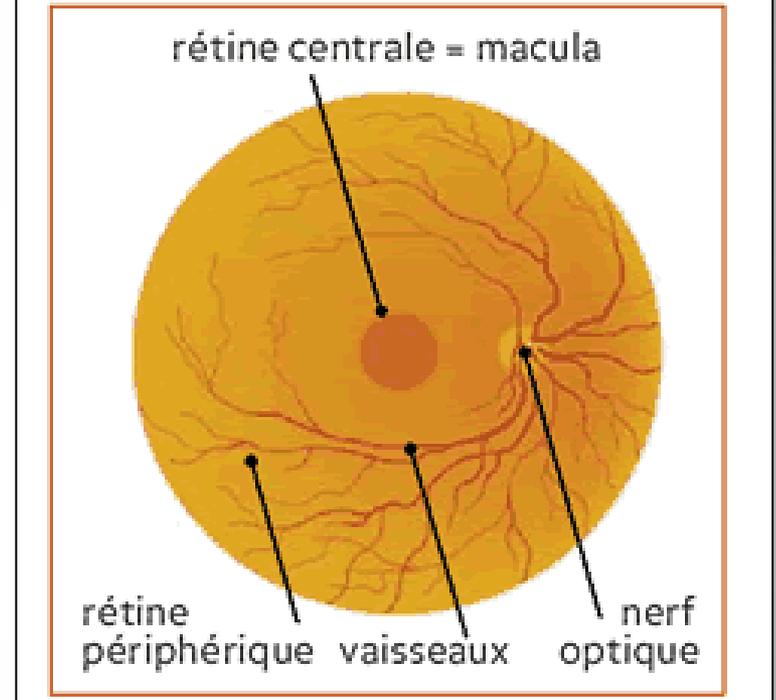
Anatomie



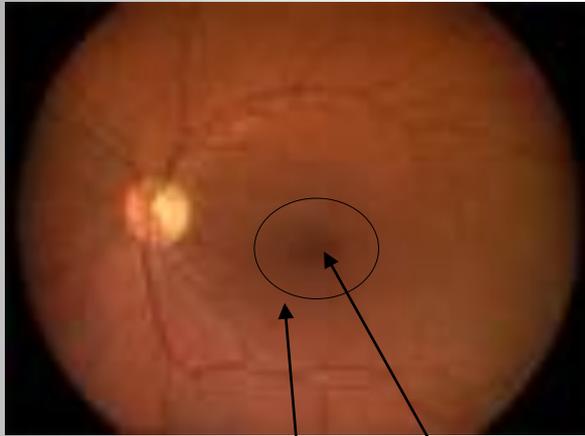
Examen du fond d'œil par ophtalmoscopie indirecte



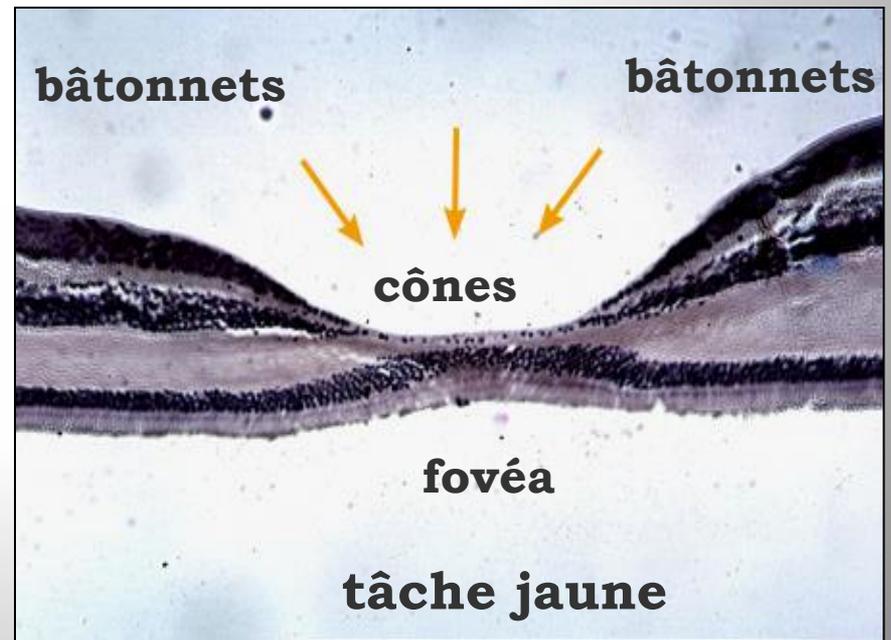
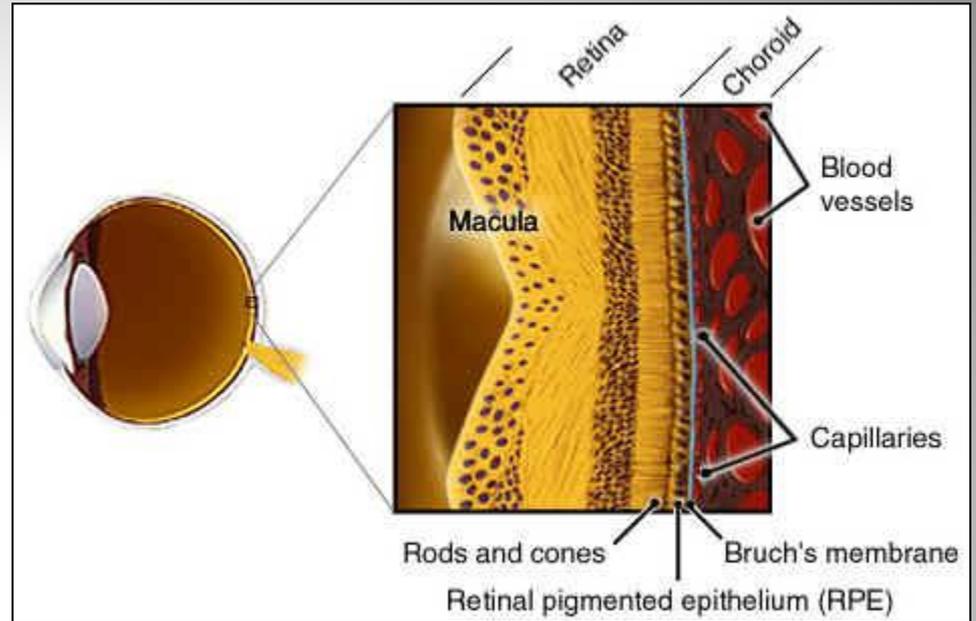
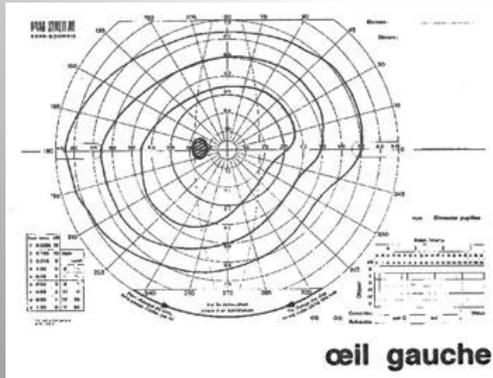
Le fond d'œil



Macula (tâche jaune) centre de la vision

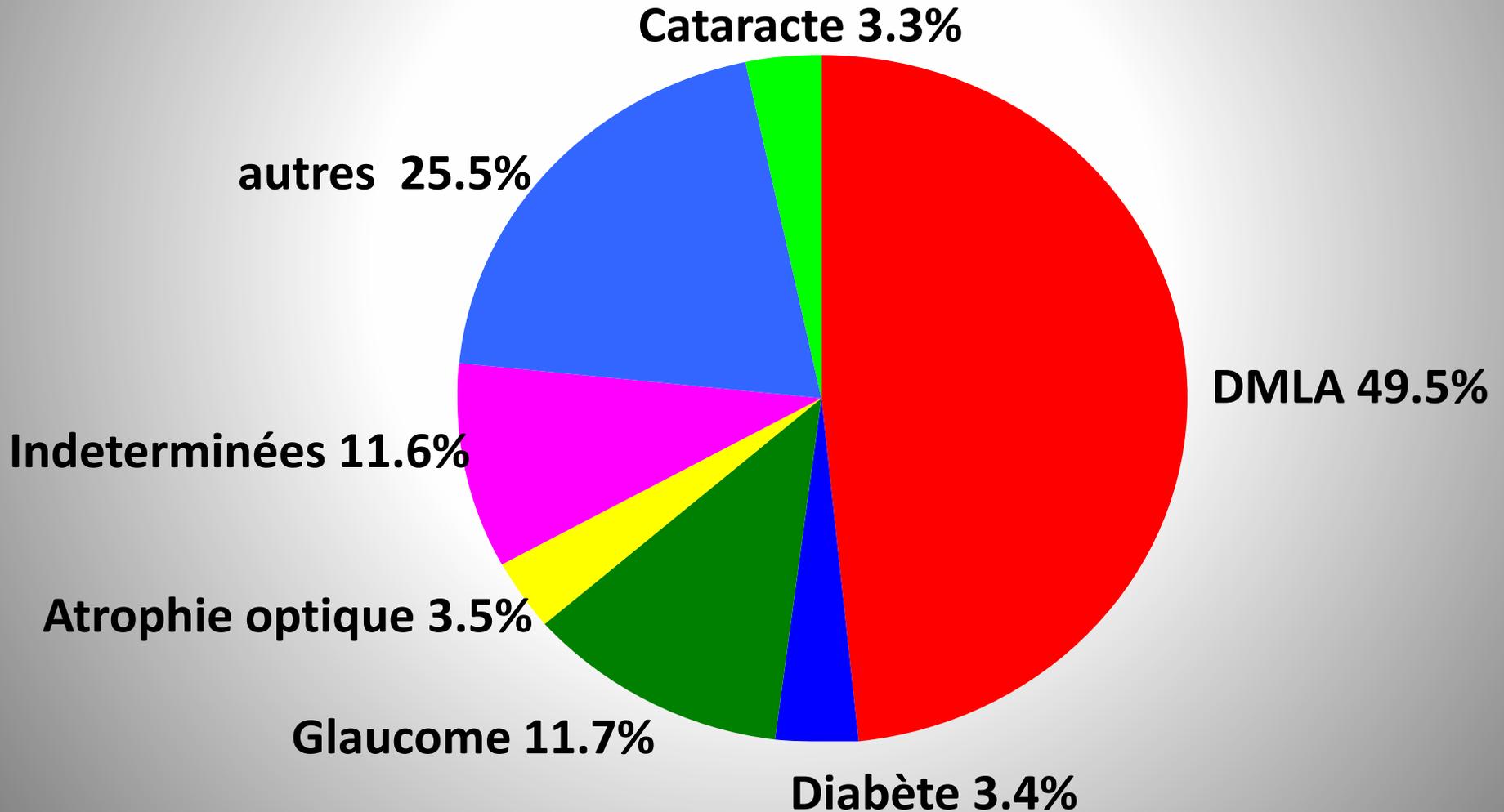


macula fovéa

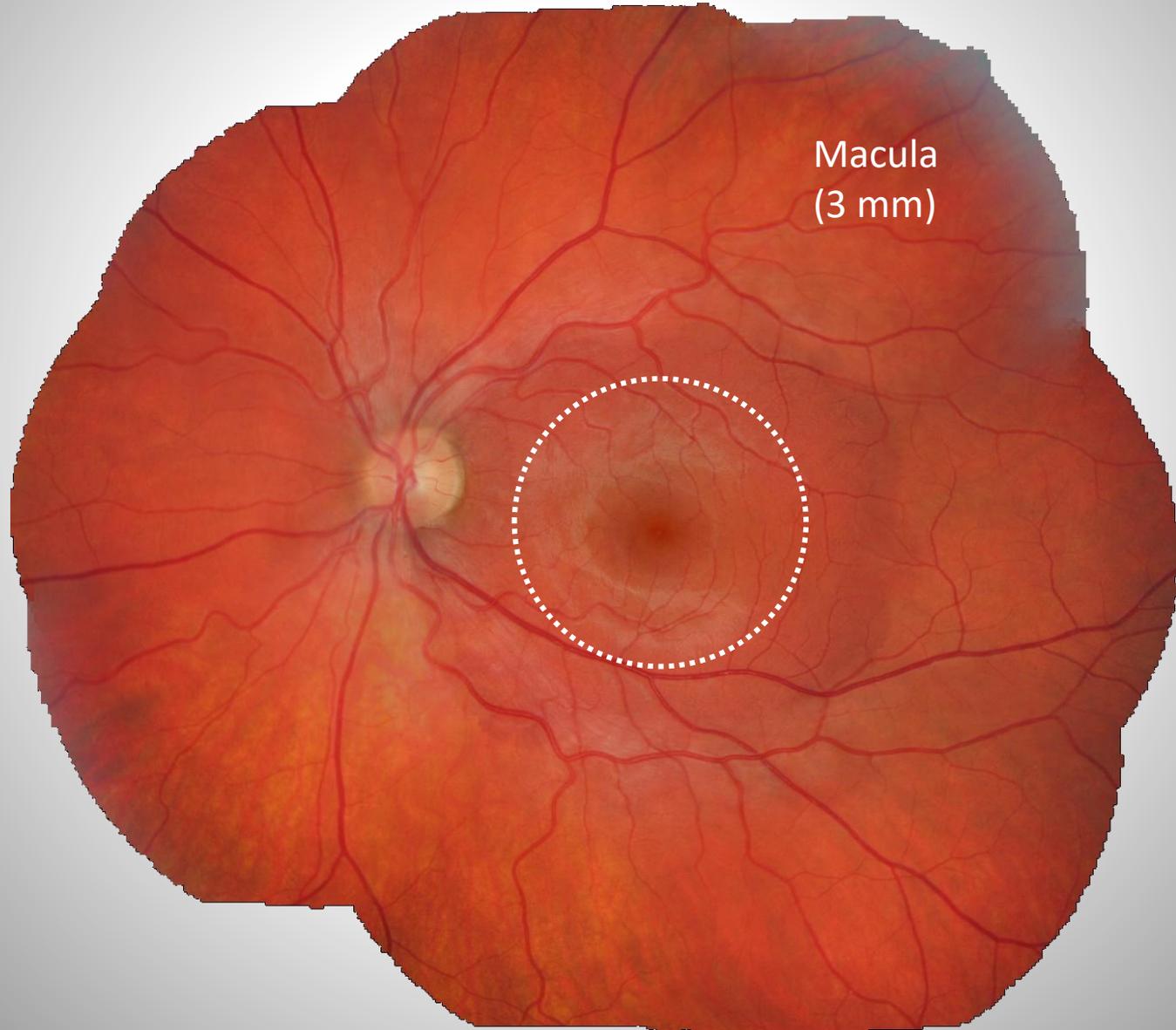


La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA)

Causes de cécité légale en Angleterre

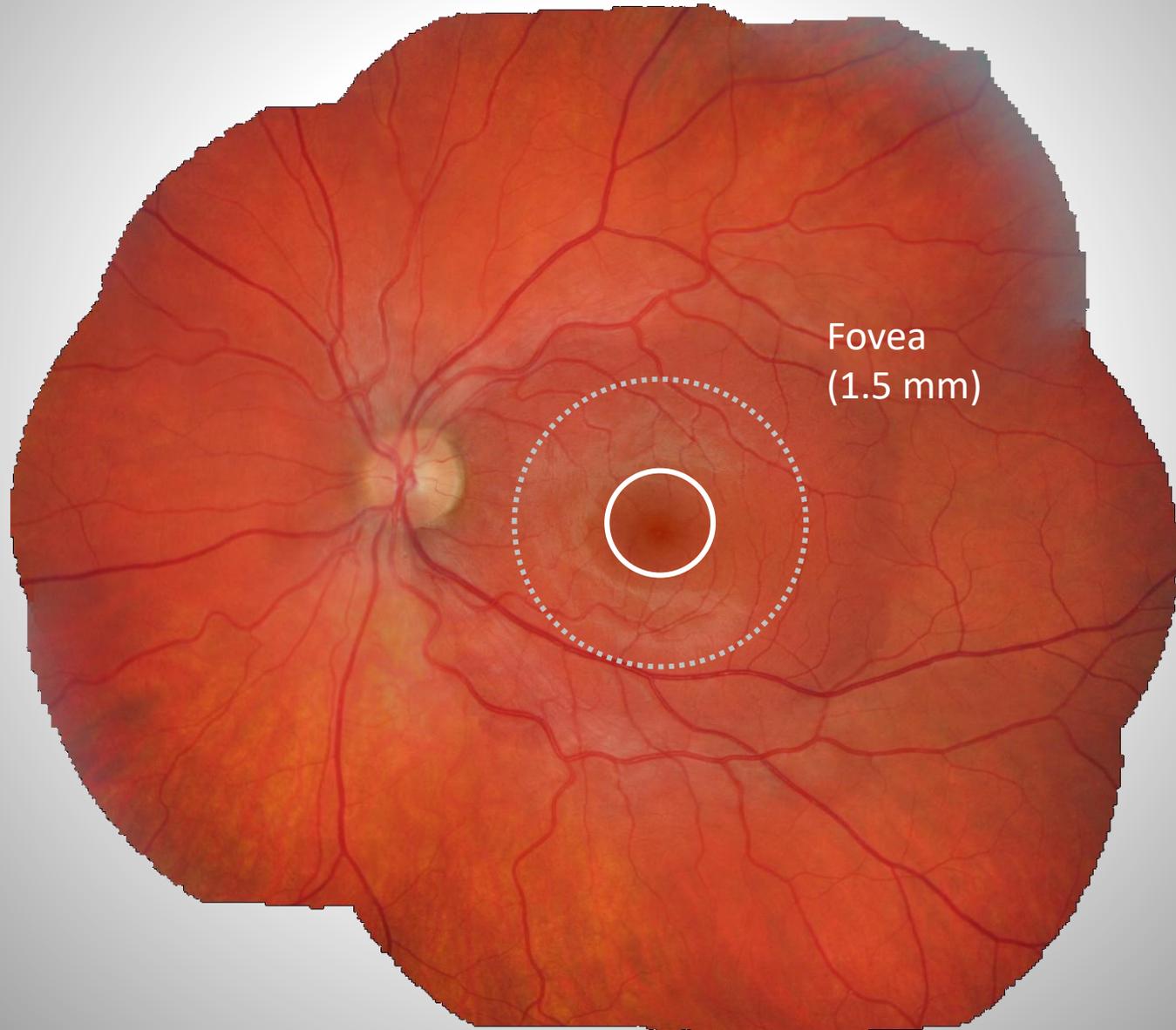


Macula



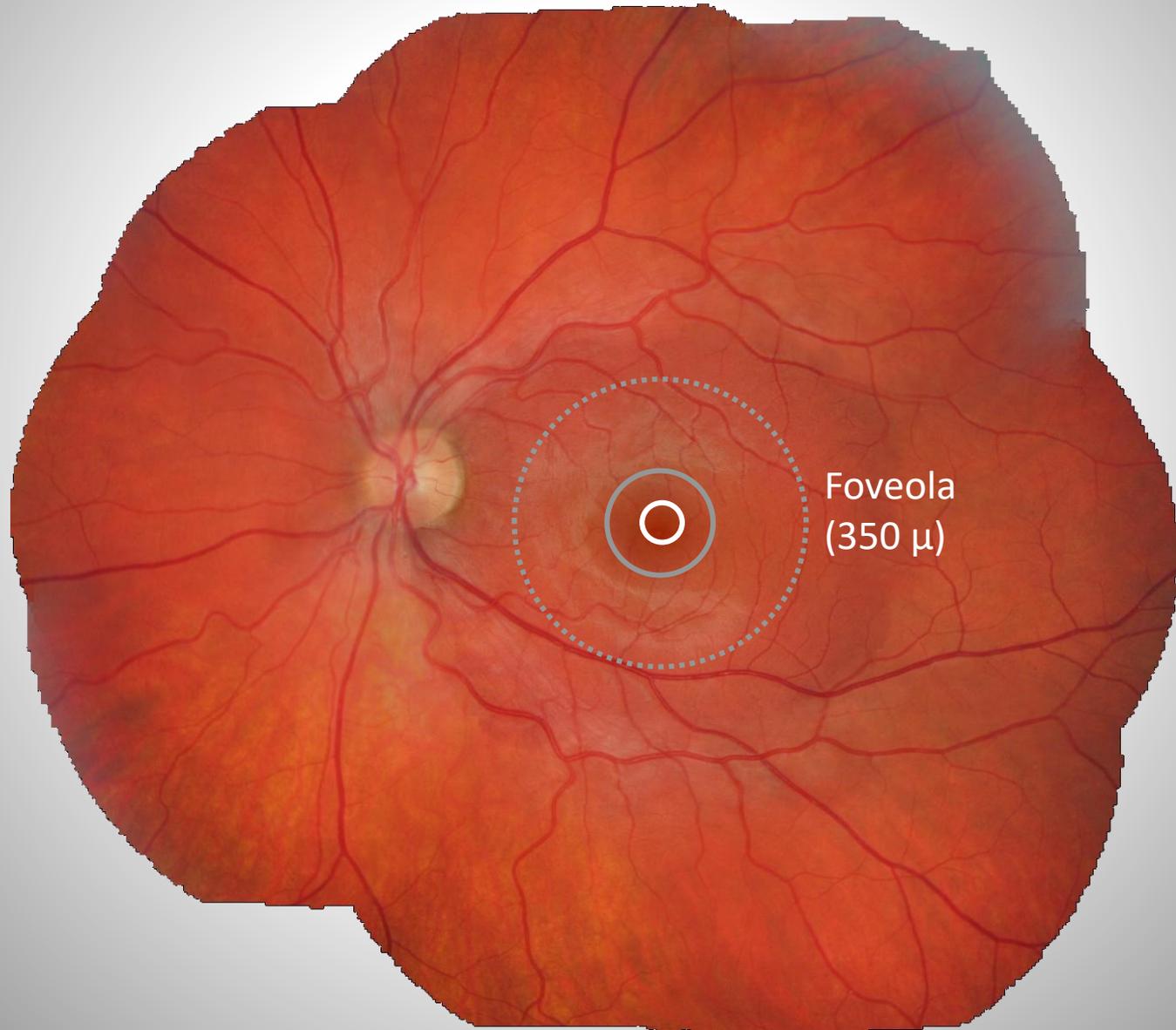
Macula
(3 mm)

Macula

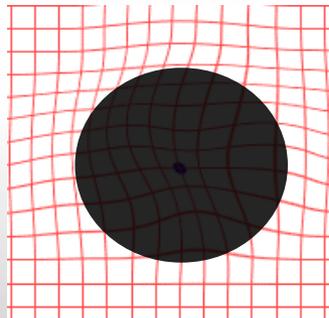
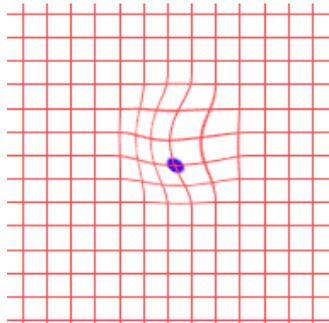
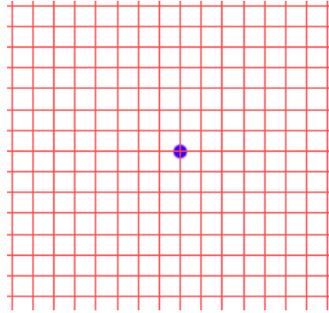


Fovea
(1.5 mm)

Macula



Signes d'examen



1- DMLA: Evolution de l'AV sans traitement

The Natural History and Prognosis of Neovascular Age-Related Macular Degeneration

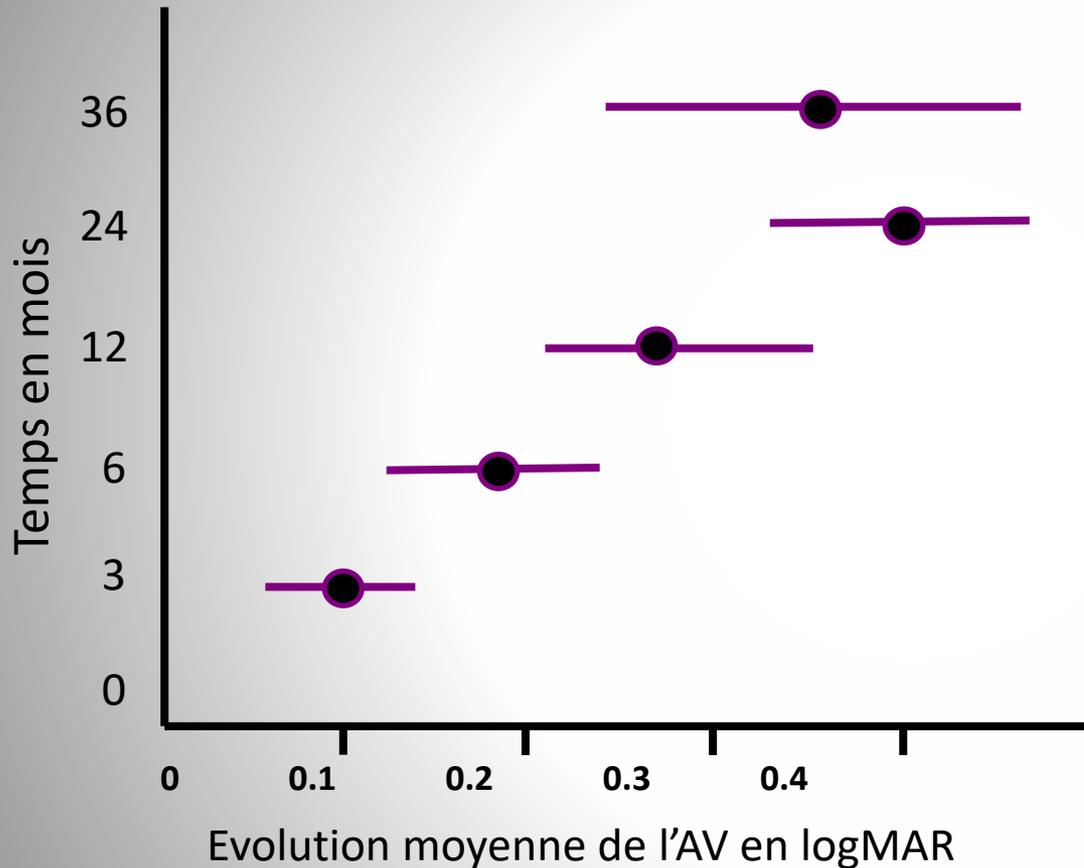
A Systematic Review of the Literature and Meta-analysis

Tien Wong, MD, PhD,¹ Usha Chakravarthy, MD, PhD,² Ronald Klein, MD, MPH,³ Paul Mitchell, MD, PhD,⁴ Gergana Zlateva, PhD,⁵ Ronald Buggage, MD,⁵ Kyle Fahrbach, PhD,⁶ Corey Probst, BS,⁶ Isabella Sledge, MD, MPH⁶

Ophthalmology 2008;115:116–126

- **Objectif:** Décrire l'histoire naturelle et l'évolution de l'acuité visuelle chez des patients non-traités atteints de DMLA néovasculaire.
- **Populations de l'étude:** 4362 patients non-traités atteints de DMLA néovasculaire issus d'études interventionnelles
- **Méthode:** revue de la littérature entre 1980 et août 2005 (53 études incluses)

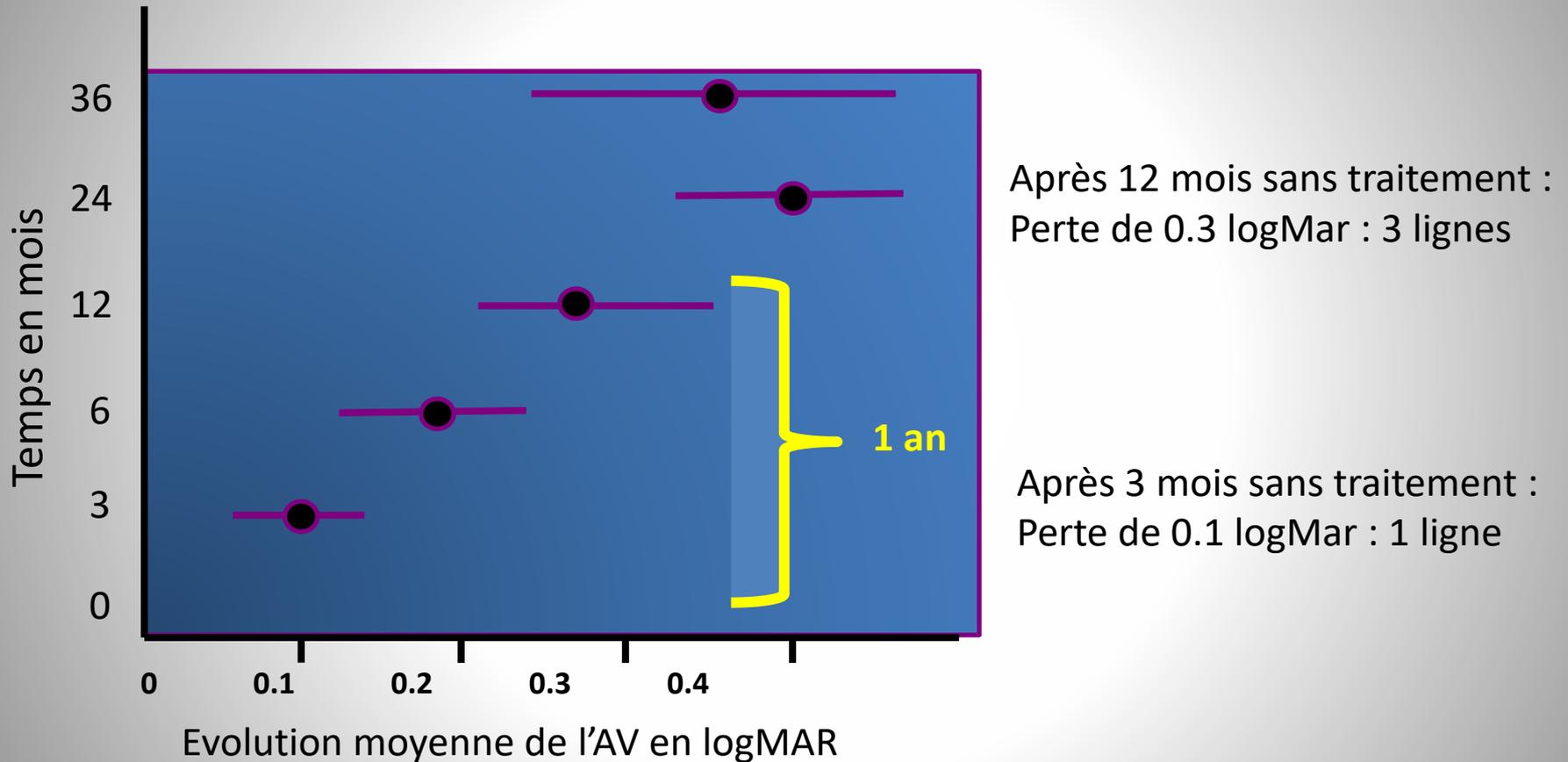
L'AV baisse en moyenne de 3 lignes en 1 an



Après 12 mois sans traitement :
Perte de 0.3 logMar : 3 lignes

Après 3 mois sans traitement :
Perte de 0.1 logMar : 1 ligne

L'AV baisse en moyenne de 3 lignes en 1 an



Perte d'acuité visuelle : surtout dans les 12 premiers mois

Facteurs de risque

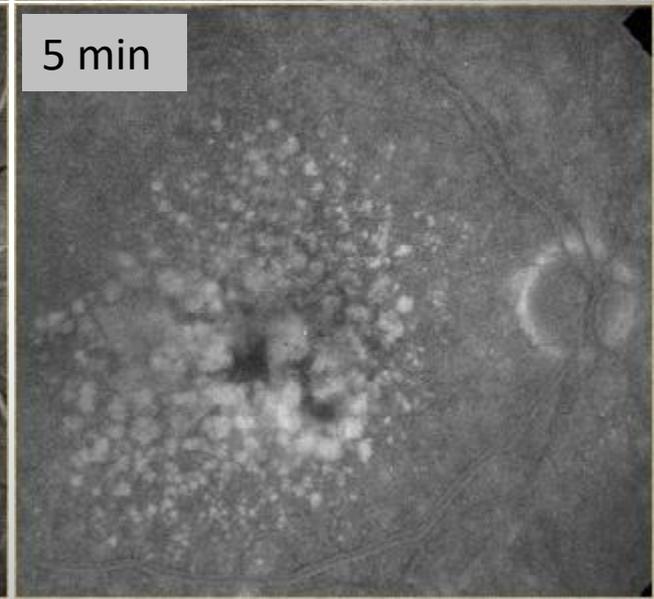
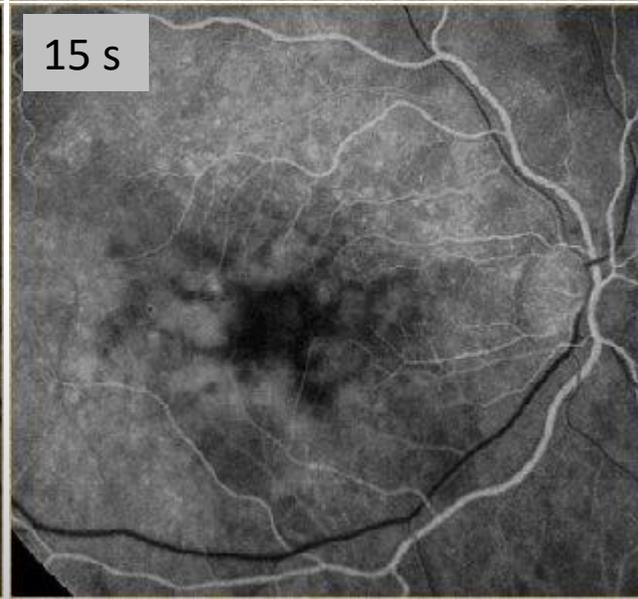
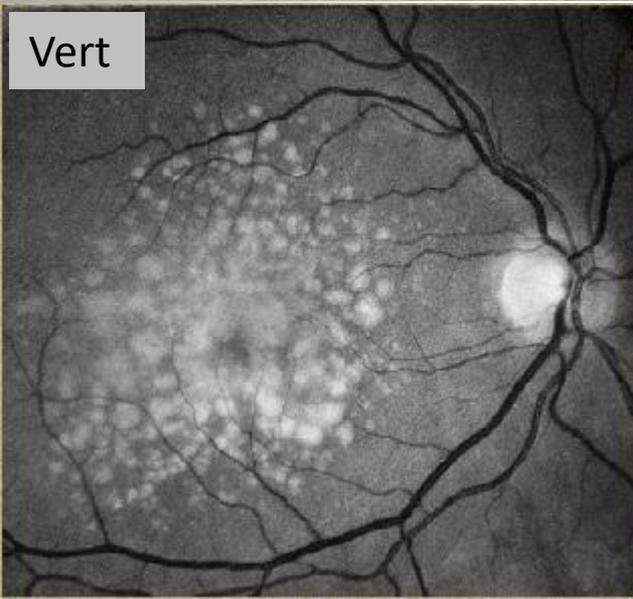
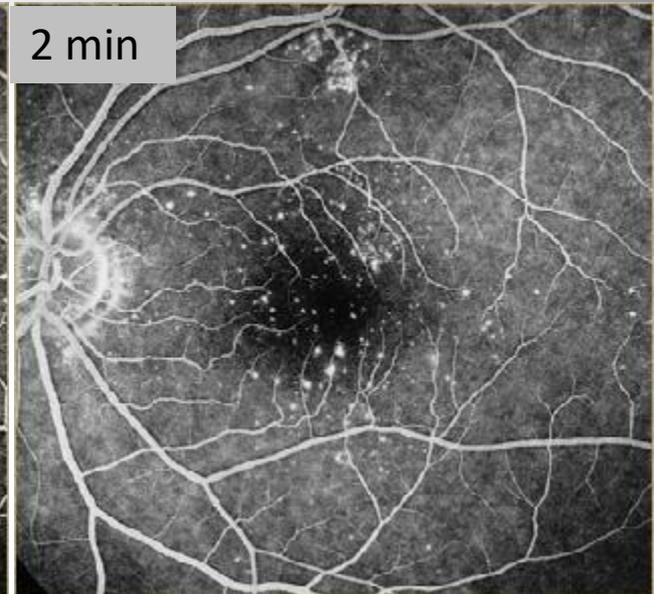
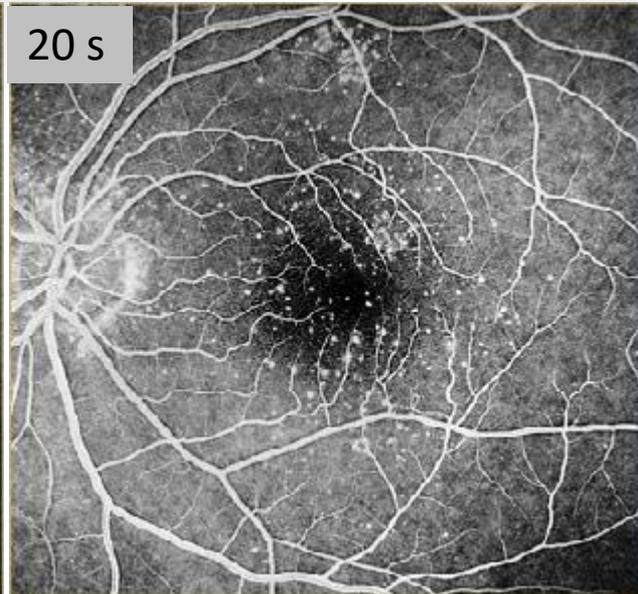
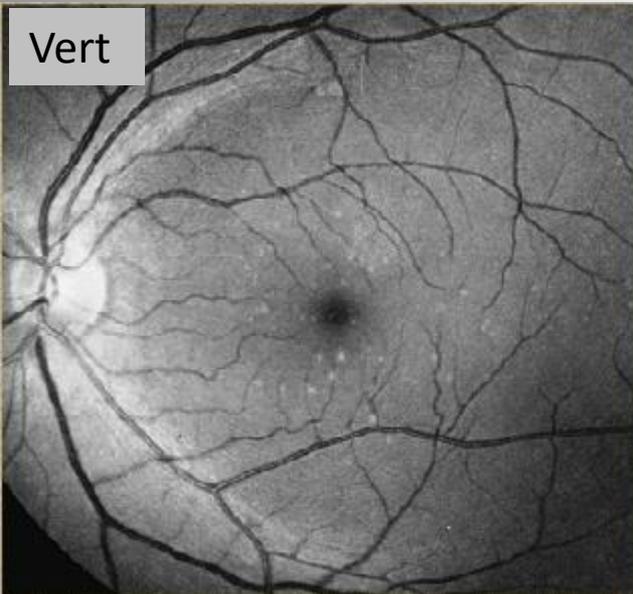
- **Le principal facteur de risque est l'âge**
- Causes inconnues
 - Pathologie multifactorielle
 - Rôle aggravant du tabagisme
 - Rôle de la lumière : incertain
 - Terrain génétique (antécédents familiaux)
 - Mutation facteur du C (2005)
 - Aucune maladie générale reliée
 - rôle de la tension artérielle ?
 - Rôle de l'alimentation ?
 - Prévention par supplémentation vitaminique
 - Pays longtemps épargnés, formes cliniques...
 - Pas de rôle de la lecture, des écrans...

Formes cliniques

- « Maculopathie liée à l'âge » non compliquée
 - Signe de vieillissement rétinien
 - 20 à 30 % de la population de plus de 50 ans
 - Prédipose aux atteintes plus graves : stade précoce de la DMLA.
 - Asymptomatique le plus souvent
- Drusen (\approx amas de déchets)
- Hyper- ou dépigmentations



Drusen



Formes cliniques

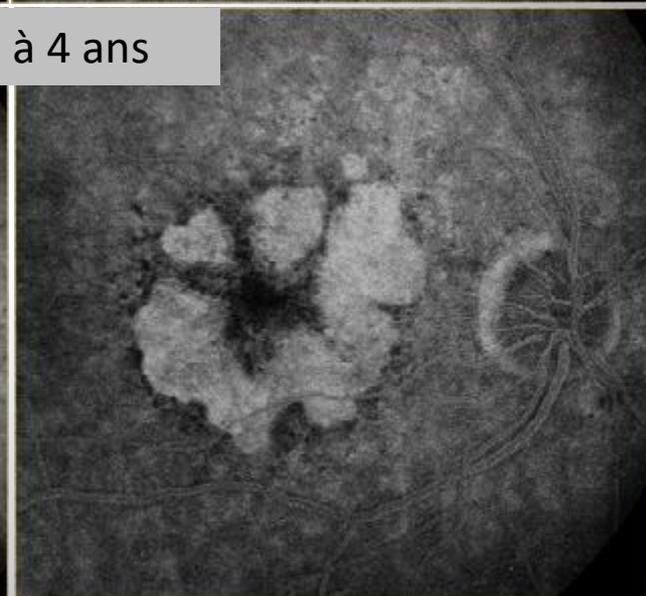
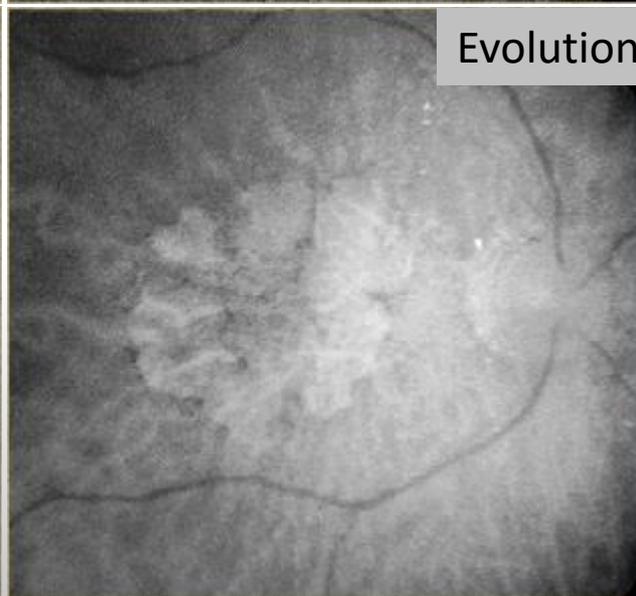
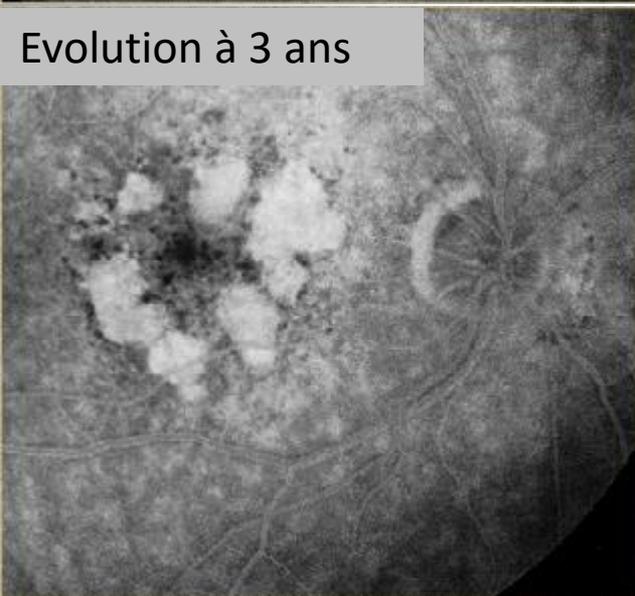
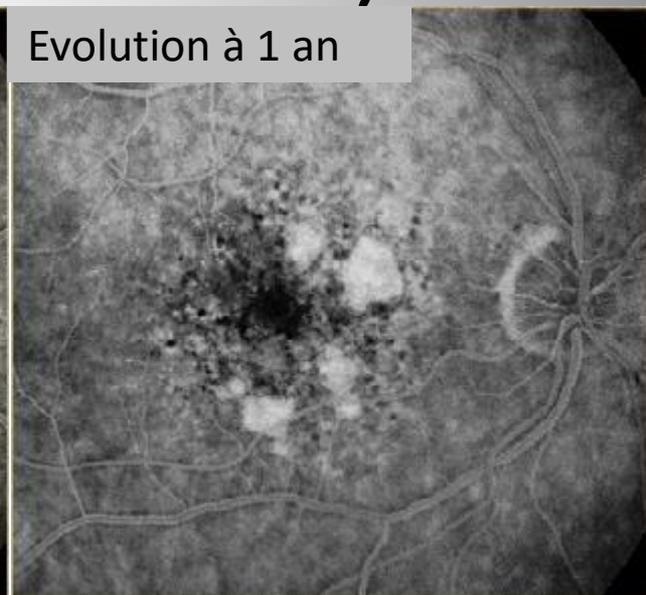
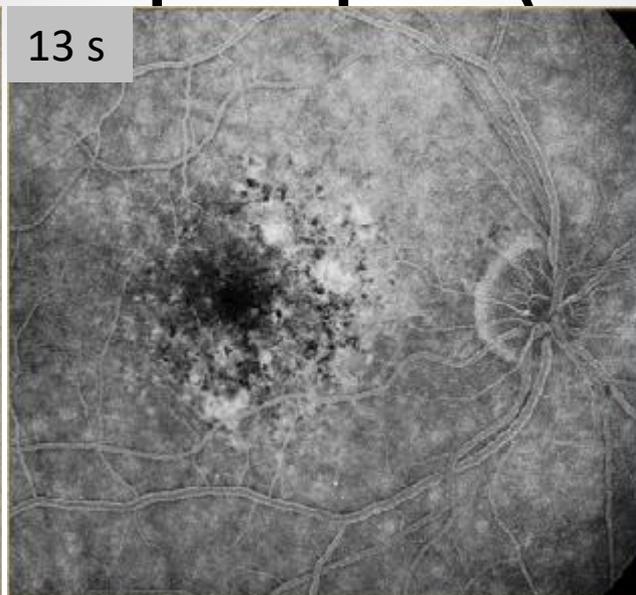
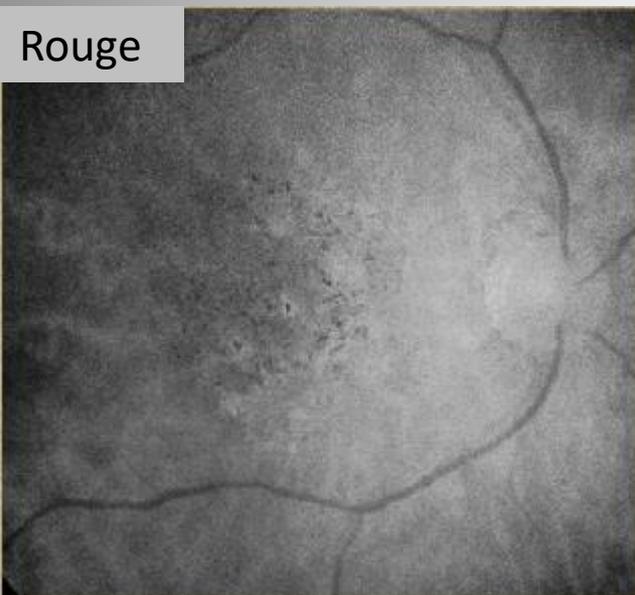
- Maculopathie liée à l'âge non compliquée
- **Dégénérescence maculaire compliquée**

Formes cliniques

- Maculopathie liée à l'âge non compliquée
- Dégénérescence maculaire compliquée
 - Atrophique (« sèche »)
 - La plus fréquente (80 %), la « moins » sévère
 - Etape supplémentaire dans le processus de vieillissement rétinien
 - Bilatérale, \pm symétrique
 - Zone hypo-/dépigmentée, bien limitée
 - \approx disparition des cellules visuelles + EP

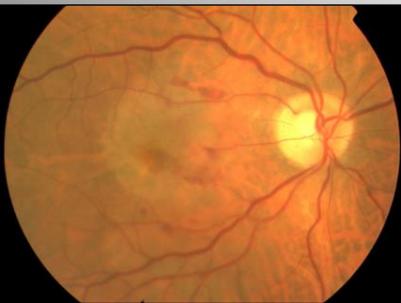


DMLA atrophique (« sèche »)

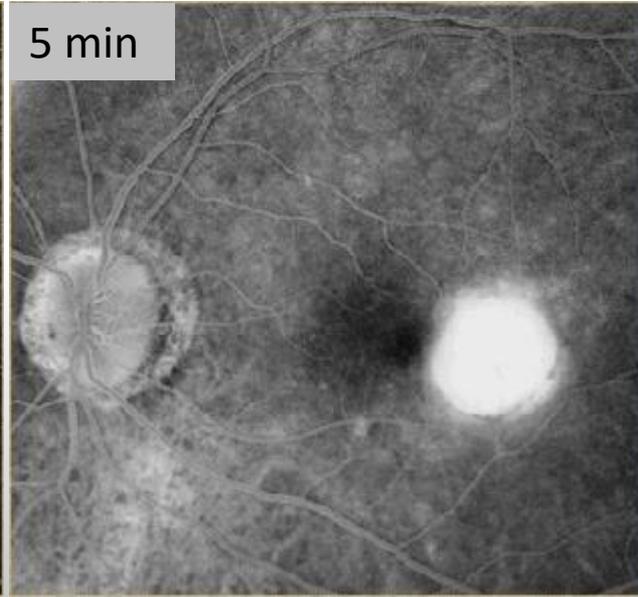
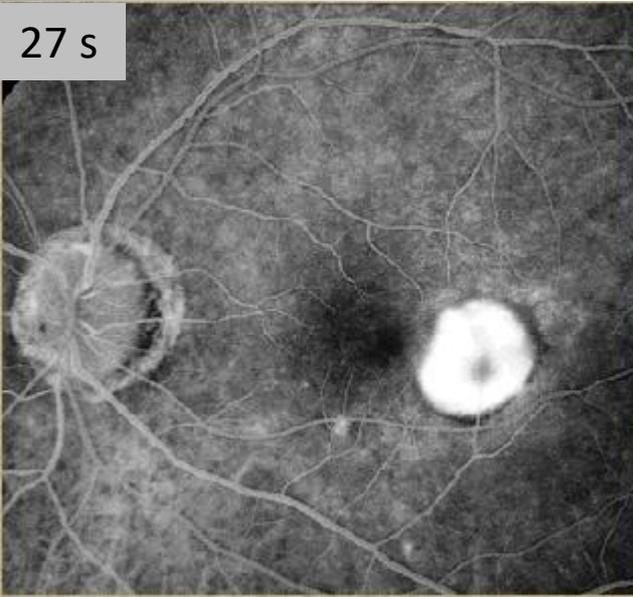
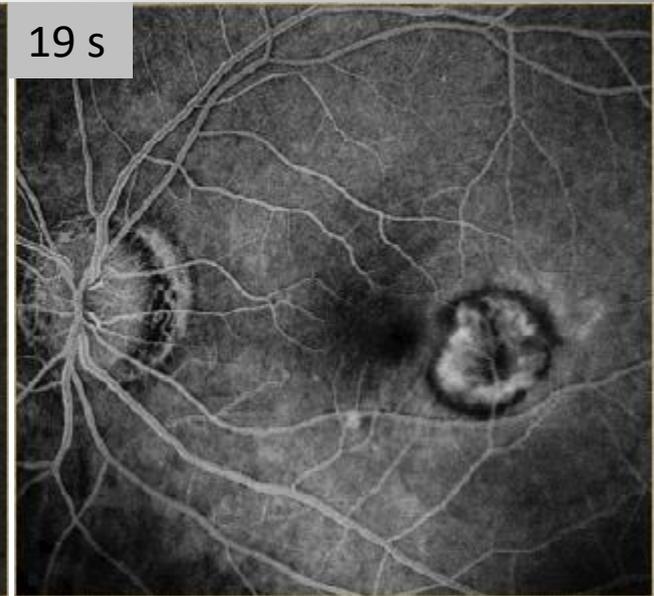
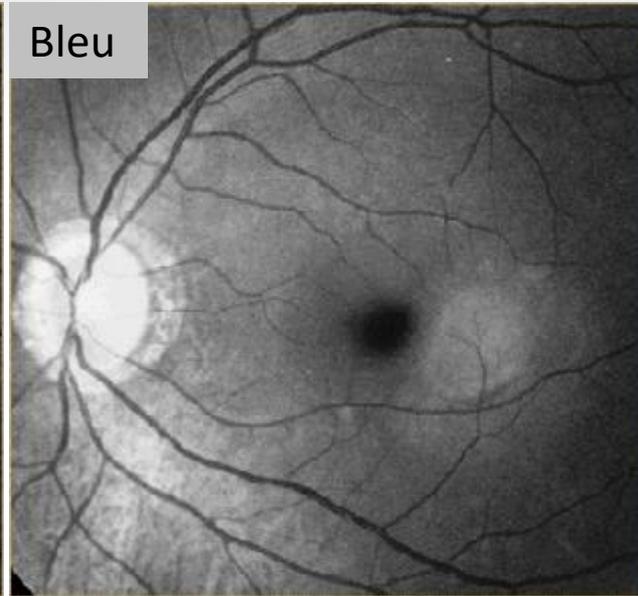
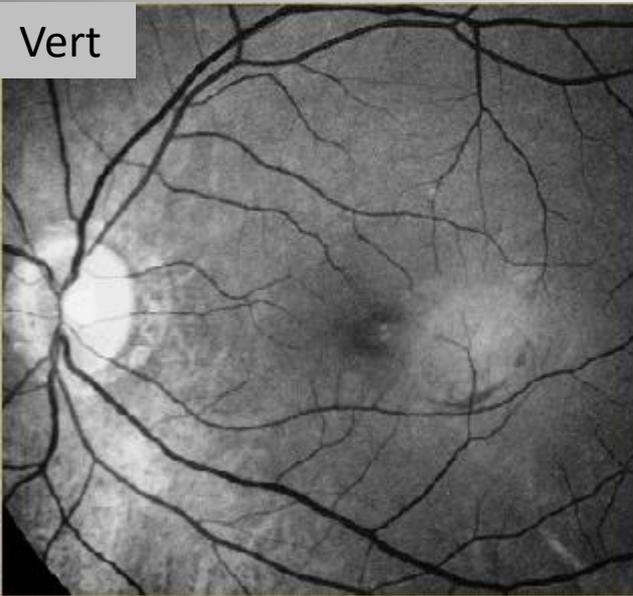


Formes cliniques

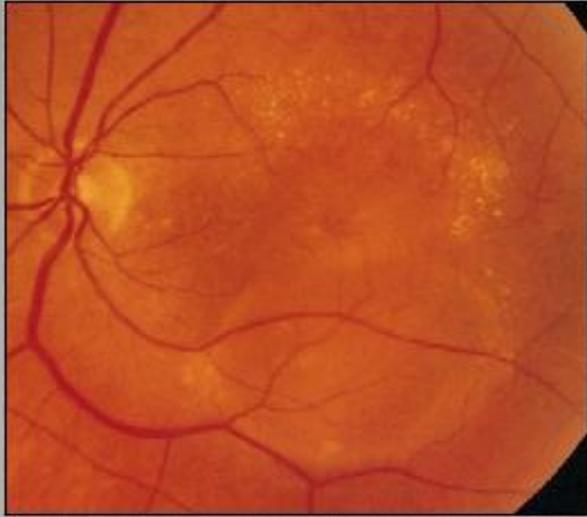
- Maculopathie liée à l'âge non compliquée
- **Dégénérescence maculaire compliquée**
 - Atrophique (« sèche »)
 - Exsudative (« humide »)
 - Plus « grave » (85% des cécités par DMLA), mais moins fréquente (20%)
 - Prolifération de vaisseaux anormaux sous-rétiniens
 - Remplacés en fin d'évolution par un tissu cicatriciel.



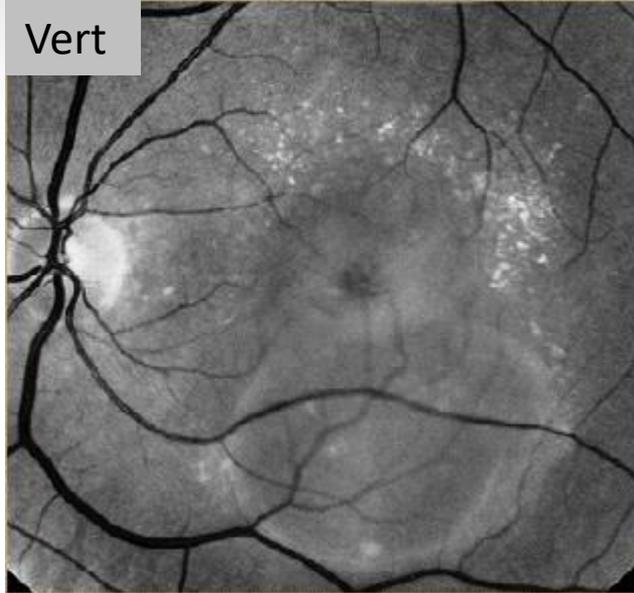
DMLA exsudative



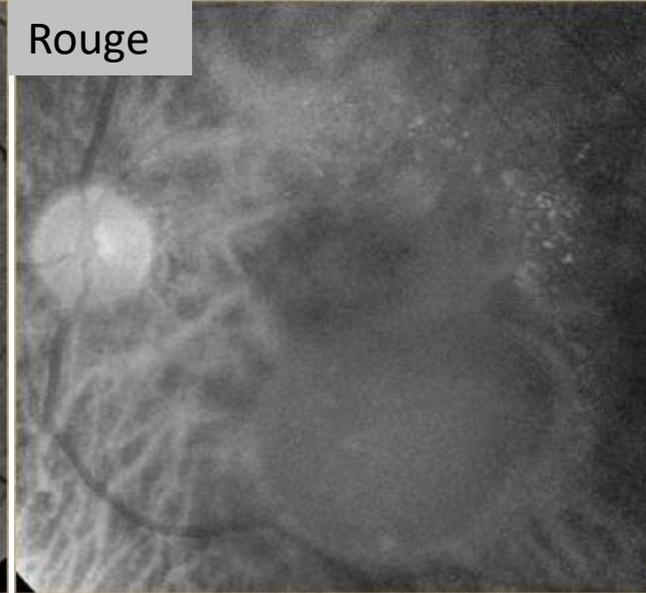
DMMLA exsudative



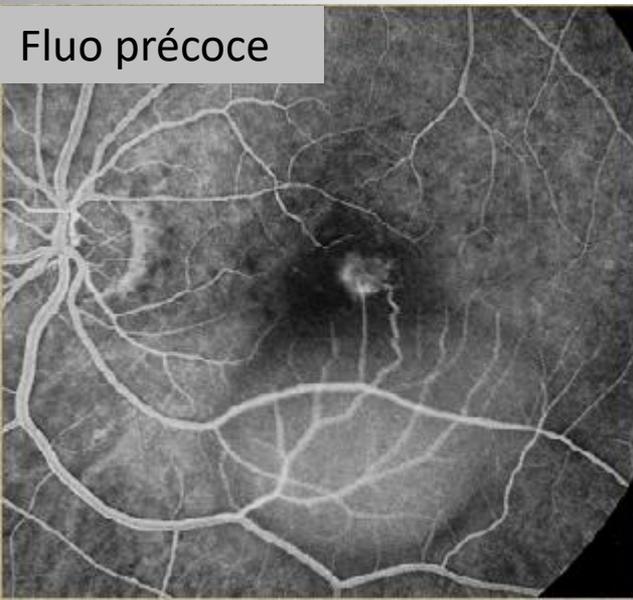
Vert



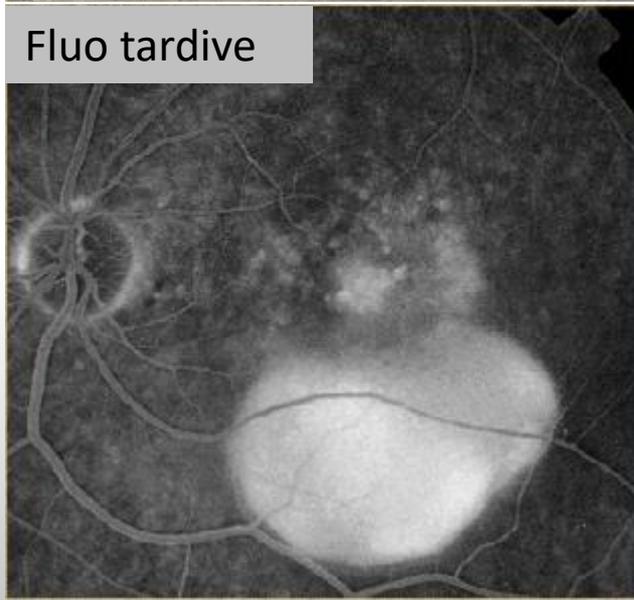
Rouge



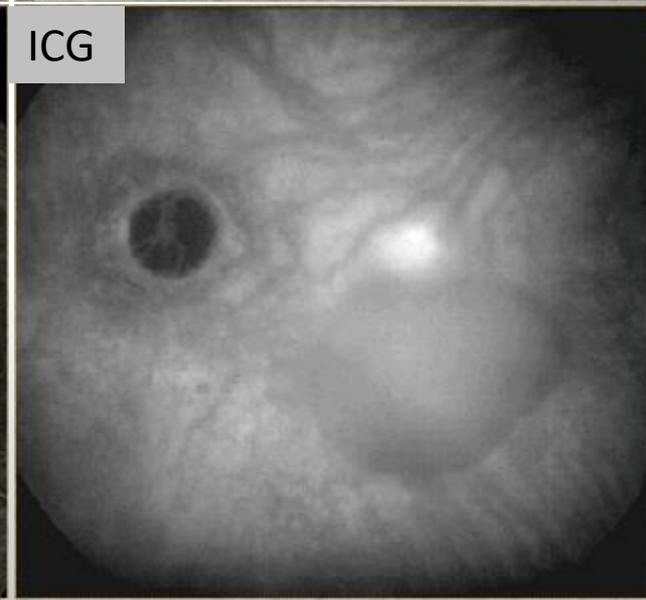
Fluo précoce



Fluo tardive



ICG



Premiers Traitements de la DMLA:

« Mais ça c'était avant.... »

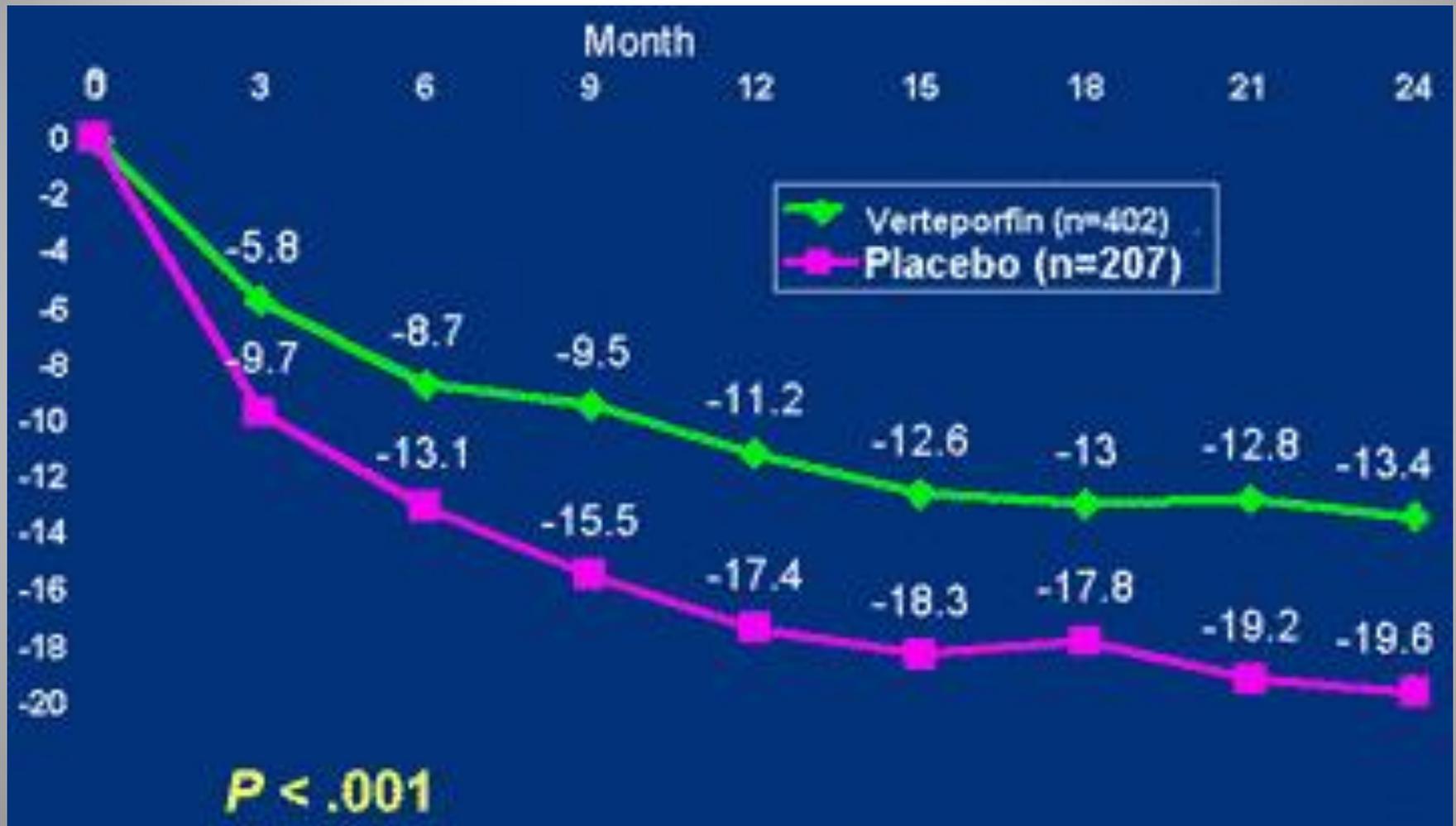
- NV extra-fovéolaires : laser
- NV rétro-fovéolaires :
 - Laser péri-fovéolaire
 - 2000 : Thérapie photodynamique
 - Indiquée dans certaines formes cliniques
 - AV entre 1/10 et 5/10
 - Prédominance visible
 - Occultes évolutifs
 - « Contre-indications » nombreuses
 - Mixtes, lésion trop étendue, DEP
 - Echecs

2000 : Thérapie photodynamique (PDT)

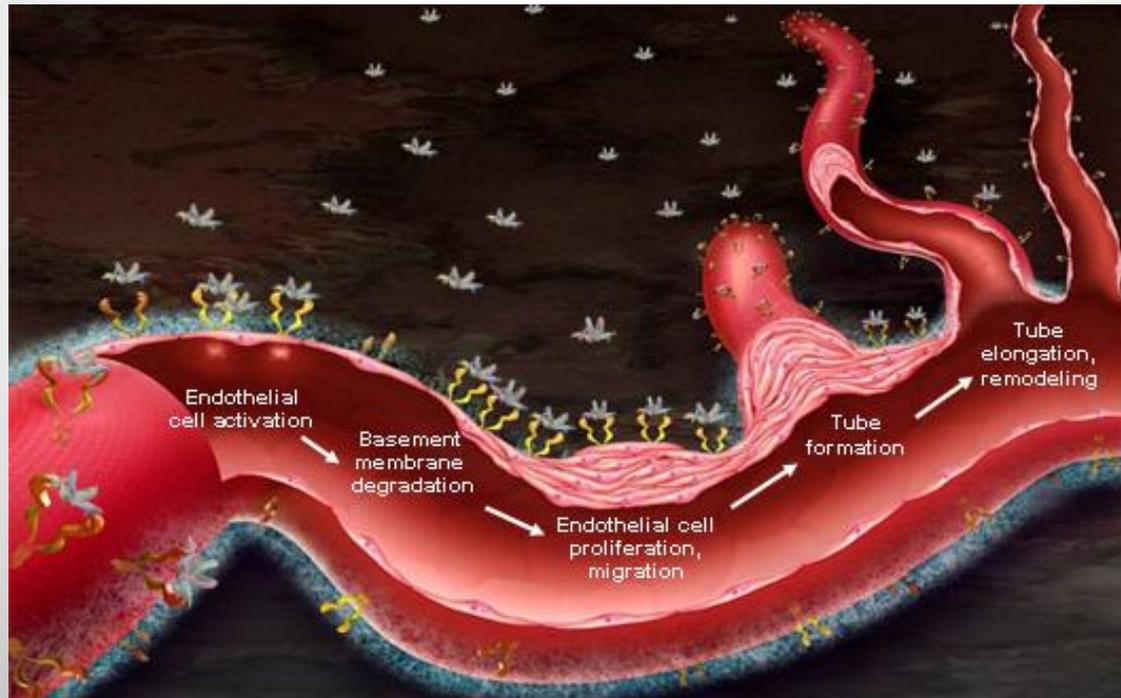
- Injection d'un photosensibilisant
 - Activation (laser)
- Jusqu'à 1 séance tous les 3 mois



PDT | résultats

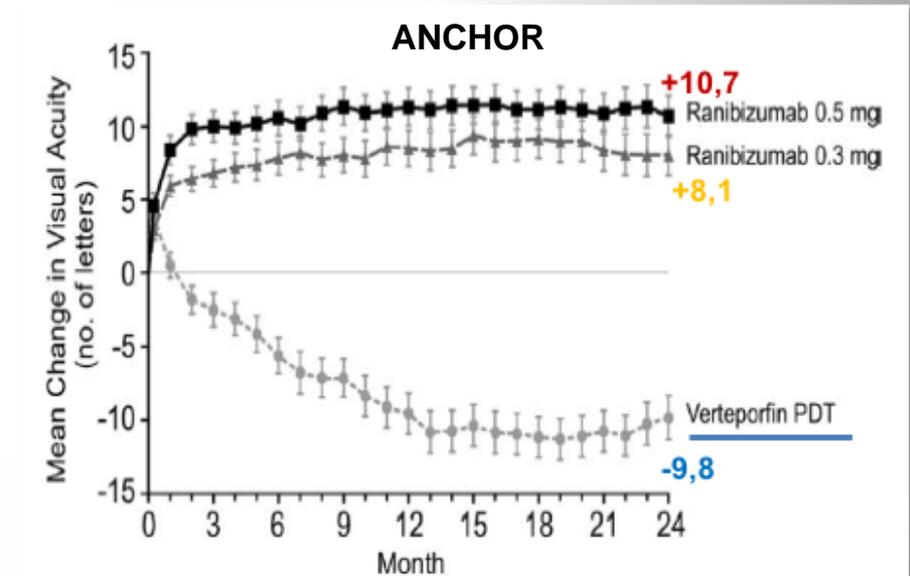
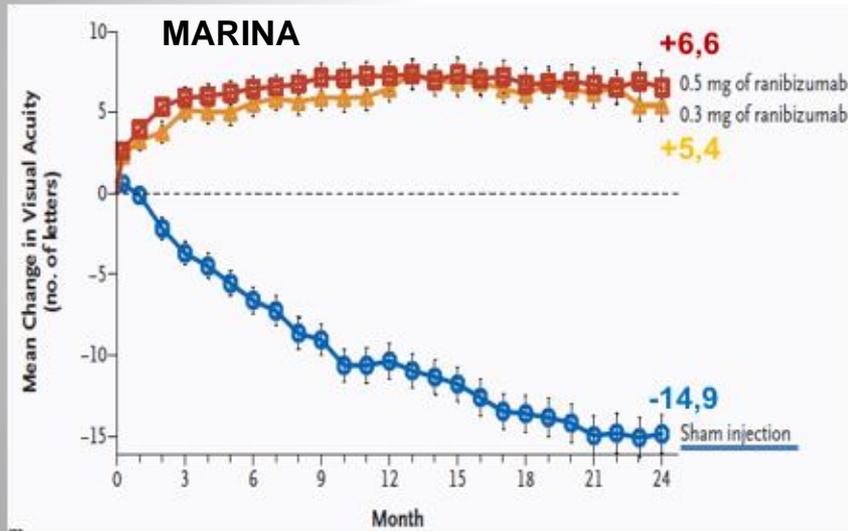


VEGF : principal stimulus de l'angiogénèse



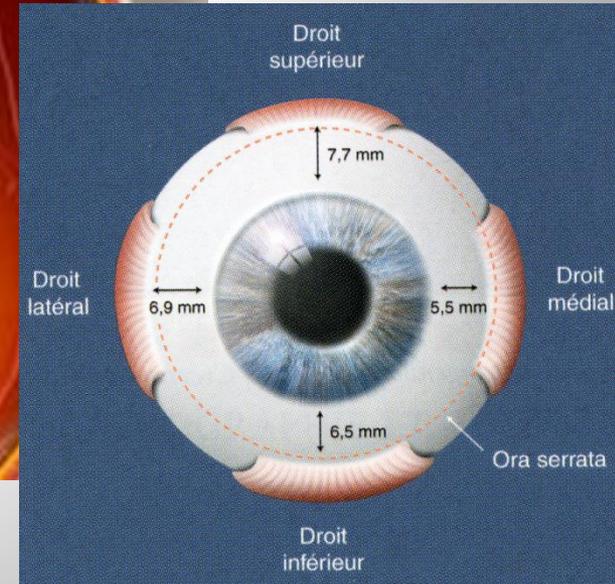
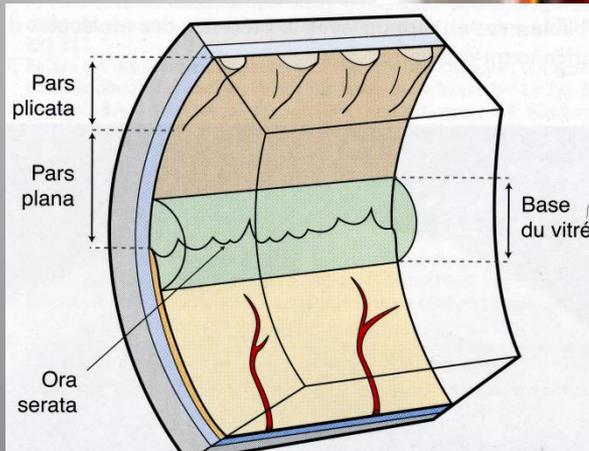
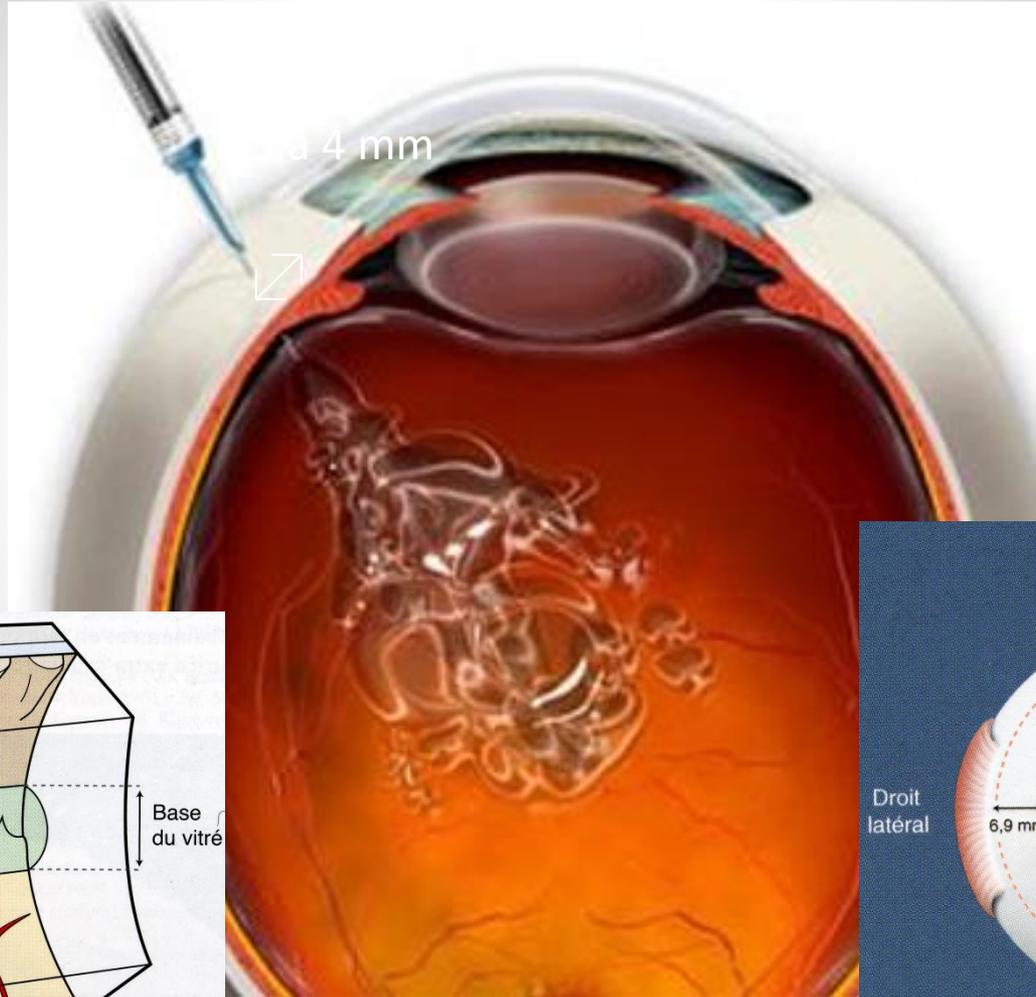
La révolution des anti VEGFs

Raninizumab 0,5 mg en injections mensuelles vs sham (MARINA) ou vs PDT (ANCHOR)



Mieux qu'une simple stabilisation, on obtenait enfin une amélioration des patients

La Nouvelle ère: les Anti VEGF



Efficacité des anti VEGF sur le terrain...

L'efficacité des anti-VEGF a conduit à une diminution de la cécité



Danemark : 50% de réduction de l'incidence de la cécité associée à la DMLA¹



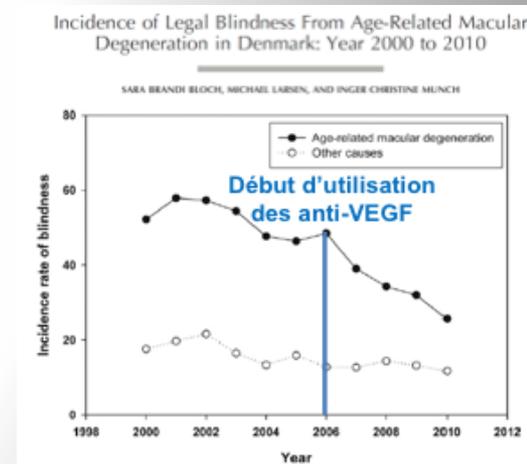
Israël: 51% baisse de nouveaux cas de cécité²



USA: Probabilité de perte de vision sévère réduite de 41%³



Ecosse : réduction de 59% de l'incidence de la cécité associée à la DMLA⁴

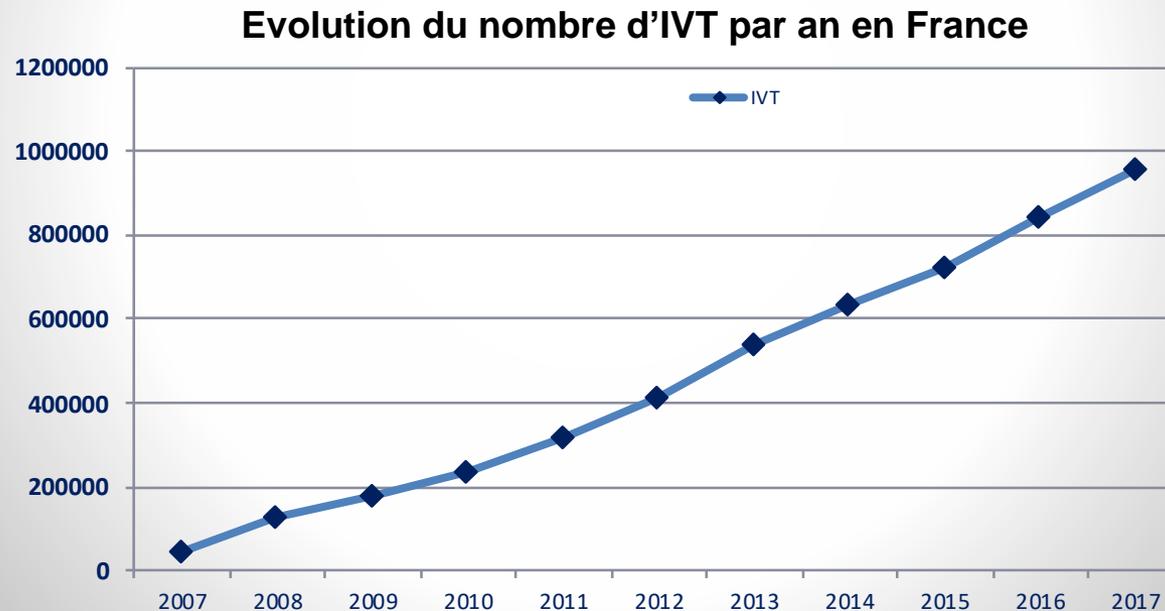


Les anti-VEGF ont révolutionné la prise en charge de la DMLA exsudative avec une réduction d'environ 50% de la cécité légale



...mais au prix d'un nombre croissant d'injections

- 4 millions d'injections aux USA en 2013
- En France (2017) : $\approx 1\,000\,000$ d'injections ($\approx 80\,000$ IVT / mois) comprenant tous types d'IVT (anti-VEGF et corticoïdes)



- Pour la DMLA en moyenne au moins 8 IVT la première année

DMLA et anti-VEGF : Rappel des recommandations selon l'HAS

4.1 Place des anti-VEGF

AE Dès que le diagnostic de DMLA exsudative rétrofovéolaire est posé par l'ophtalmologiste, il est recommandé d'instaurer, le plus précocement possible, un traitement par anti-VEGF, quel que soit le niveau d'acuité visuelle initial. Un délai inférieur à 10 jours est recommandé.

Les anti-VEGF doivent être administrés par voie intravitréenne.

Les néovaisseaux choroïdiens extra- et juxta-fovéolaires avec des manifestations exsudatives rétrofovéolaires sont à considérer comme une localisation rétrofovéolaire de la DMLA.

Une surveillance régulière est requise chez certains patients

Patient déjà atteint de DMLA néovasculaire à un œil

→ Atteinte du 2^{ème} œil dans près de 50 % des cas ^{2,7}

Patient avec signes précurseurs au fond d'œil

→ Jusqu'à 50 % de risque de développer une DMLA dans les 5 ans ⁷



- **Examen ophtalmologique tous les 6 mois** ^{5,8}
- **Sensibilisation à l'auto-surveillance** ^{5,8}

2. ANAES. Traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Septembre 2001.

5. Flament J. Pathologie du système visuel. Abrégés Connaissances et Pratiques. Edition Masson, 2002.

7. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. Arch Ophthalmol 2005; 123(11):1570-4

8. Souied E. et al., Vers la prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. J. Fr. Ophtalmol., 2007; 30, 5, 449-55

L'importance de l'auto-surveillance chez les patients à risque



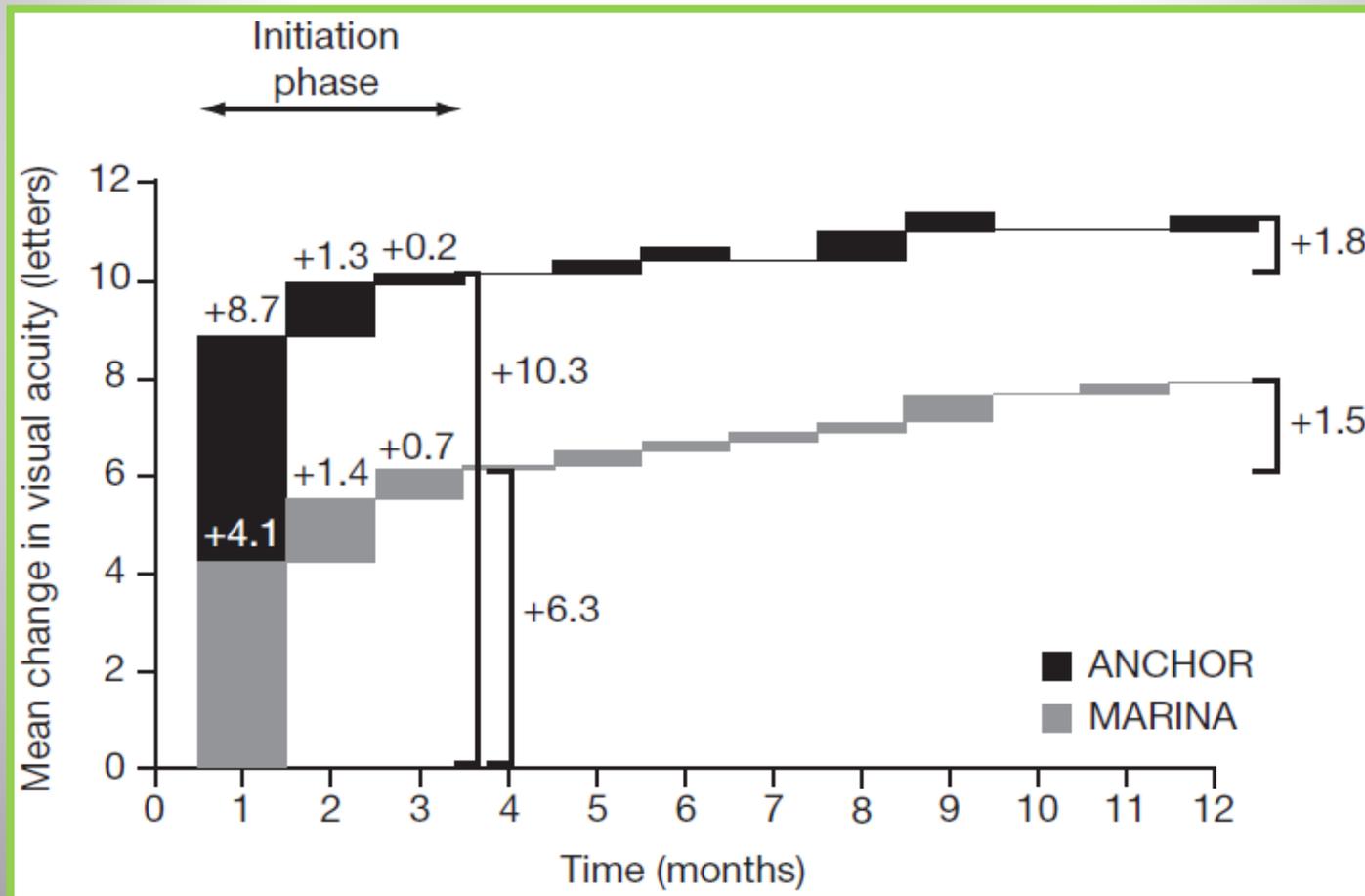
- **Altération de la vision de près** : lecture, mots croisés... ?
- **Déformation des lignes droites** : carreaux de la salle de bain, grille d'Amsler... ?
- **Baisse de la sensibilité aux contrastes** : besoin de plus de lumière pour lire... ?
- **Apparition d'une tache noire** : difficulté à reconnaître les visages... ?



Votre patient doit consulter dans les plus brefs délais!

DMLA: Quelle est l'importance de la phase de gain ?

Gain maximal pendant la phase d'initiation
Peu d'évolution par la suite



Un gain d'acuité visuelle plus important est obtenu lorsque l'on traite par une phase d'induction

- 47 patients dans le groupe avec Phase d'Induction de 3 IVT
- 31 patients dans le groupe avec 1 IVT puis PRN

Résultats à 6 mois

- 29,8% gain > 15 lettres dans le groupe 3 IVT et PRN
- 12,9% gain > 15 lettres dans groupe 1 IVT puis PRN

DMLA et traitement par Lucentis: Rappel des recommandations (phase de gain)

Rythme des injections de ranibizumab

Les études pivots ont montré, avec un fort niveau de preuve, l'efficacité du ranibizumab en injections mensuelles. En raison de la difficulté à réaliser un tel schéma thérapeutique, plusieurs protocoles ont été testés.

Les études permettant une alternative à ce traitement mensuel n'atteignaient pas le même niveau de preuve que celui des études pivots³.

AE En l'état actuel des données scientifiques, il est recommandé le traitement suivant : une injection par mois pendant trois mois consécutifs (l'intervalle entre deux injections doit être au minimum de quatre semaines), complétée par une phase de suivi.

Stratégies après l'induction

- Stratégie « Marina(lucentis/placebo) et Anchor (Lucentis/PDT°) »
 - Retraitement systématique mensuel
- Stratégie PIER
 - Retraitement trimestriel (plus conseillée)
- Stratégie PrONTO (40 yeux)
 - Retraitement modulé en fonction de critères OCT et AV
 - Contrôle mensuel obligatoire
- Stratégie « inject and extend »

DMLA: Rythme de récurrence différent d'un patient à l'autre

Individual recurrence intervals after anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration

Robert Hörster • Tina Ristau • Srinivas R. Sadda •
Sandra Liakopoulos

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (2011) 249:645–652

- Etude rétrospective portant sur 646 yeux
- Patients DMLA traités par ranibizumab ou bevacizumab
- Suivi moyen de 28 mois (de 12 à 42 mois)
- Moyenne de 4,9 IVT/an

Inject and Extend

- Phase d'induction de 3 IVT mensuelles
- 1^{er} contrôle à 6 semaines:
 - Exsudation= retraitement et contrôle à 4 semaines
 - Absence d'exsudation= retraitement et contrôle à 8 semaines
 - Espacement le plus possible des injections
 - Contrôle et Injection le même jour
 - Anticipe les récurrences
 - Absence de validation clinique sur grande cohorte
 - Injection sans signe d'exsudation (nécessite la compréhension parfaite du patient)

Le Treat & extend : un schéma individualisé et programmé

Initiation

3 IVT mensuelles sur
3 semaines
60 jours

MAINTENIR LE BENEFICE
AVEC UN SCHEMA DE TRAITEMENT INDIVIDUALISÉ



Extension progressive des intervalles de traitement
jusqu'à réapparition de signes d'activité de la maladie et/ou de baisse visuelle

Individualisé: adapté au patient

Programmé:

- Médecin: organisation simplifiée, moins de visite
- Patient : pas effet annonce, moins de visite de suivi, éviter au maximum la récurrence

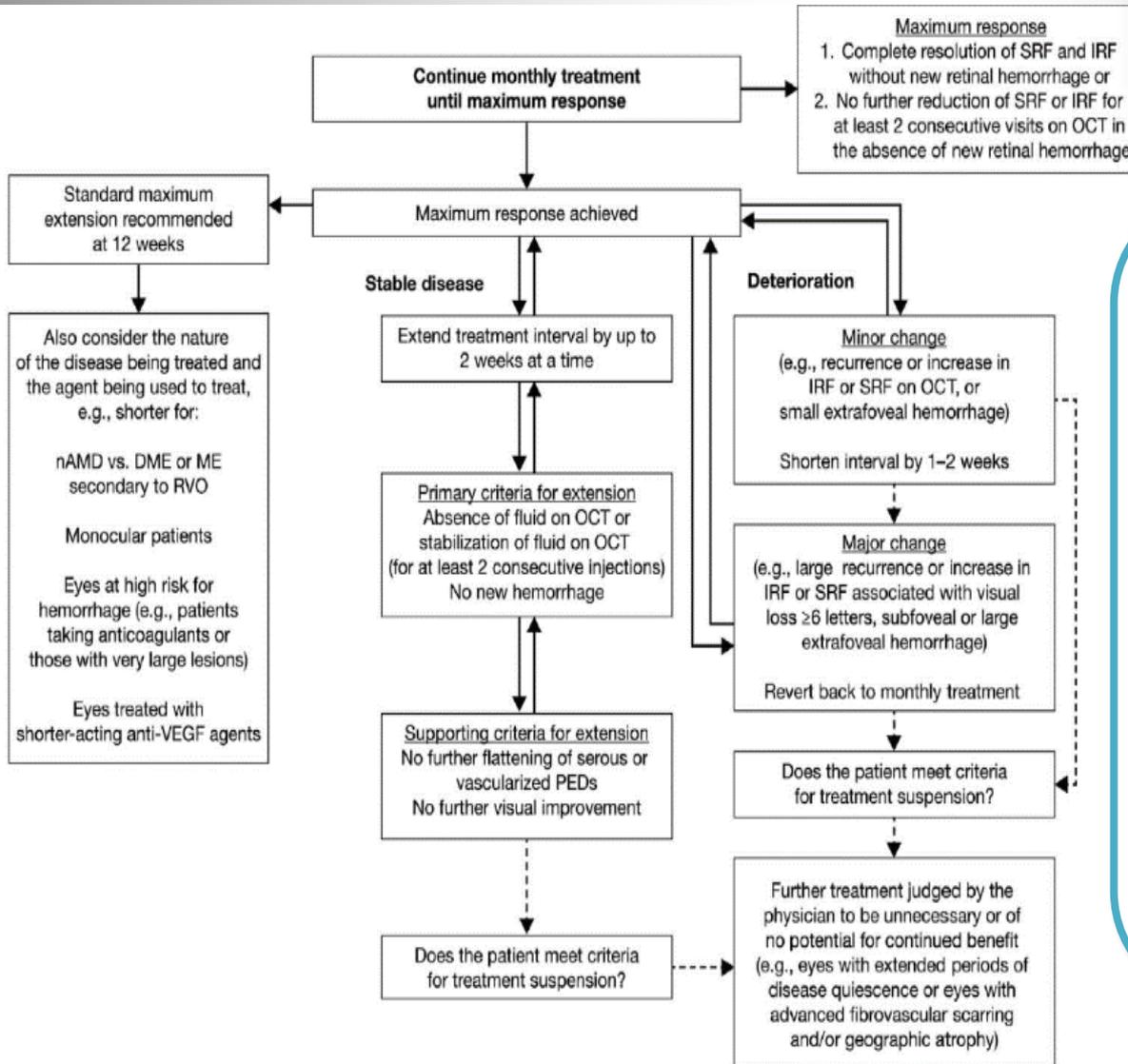
Algorithmes de traitement en T&E

Consensus de 2015

TREAT-AND-EXTEND REGIMENS WITH ANTI-VEGF AGENTS IN RETINAL DISEASES

A Literature Review and Consensus Recommendations

K. BAILEY FREUND, MD,* JEAN-FRANÇOIS KOROBELNIK, MD,† ROBERT DEVENYI, MD, FSCCS, FACS,‡ CARSTEN FRAMME, MD, MBA,§ JOHN GALIC, MD,¶ EDWARD HERBERT, FRCOphth,** HANS HOERAUF, MD,†† PAOLO LANZETTA, MD,‡‡ STEPHAN MICHELS, MD, MBA,§§ PAUL MITCHELL, MD, PhD,¶¶ JORDI MONÉS, MD, PhD,*** CARL REGILLO, MD,††† RAMIN TADAYONI, MD, PhD,‡‡‡ JAMES TALKS, MRCP, FRCOphth,§§§ SEBASTIAN WOLF, MD, PhD,¶¶¶



En cas de détérioration de la réponse :

- soit la récurrence est minime
→ diminuer l'intervalle de 1 à 2 semaines
- soit la récurrence est sévère (hémorragie importante, fluide intrarétinien ou sous rétinien associé à une perte d'AV > 6 lettres.)
→ Intensification: revenir à un régime mensuel jusqu'à que le patient soit complètement sec puis reprendre un *Treat and Extend* classique en rallongeant progressivement les intervalles

DMLA et traitement anti- VEGF:

Rappel des recommandations

9 Suivi des patients ayant une DMLA

- AE** La DMLA exsudative est une pathologie chronique nécessitant un suivi régulier à long terme.
- Durant les phases où il existe des signes d'activité néovasculaire, il est recommandé d'examiner les patients toutes les quatre semaines et d'effectuer :
- une mesure de l'acuité visuelle par ETDRS ;
 - un examen du fond d'œil et/ou des rétinoographies ;
 - des photographies couleurs car elles sont contributives pour le suivi thérapeutique lors de modification ou d'apparition d'hémorragies, par exemple ;
 - une tomographie par cohérence optique.
- Une angiographie à la fluorescéine peut être réalisée si nécessaire.
- En dehors des phases de traitement, il est possible d'alléger le rythme de surveillance et d'espacer progressivement les visites de contrôles.

Prise en charge de la DMLA exsudative : Quelles nouveautés ?

Les anti-VEGF actuels: où en sommes-nous?



AMERICAN ACADEMY™
OF OPHTHALMOLOGY



Données actualisées avec suivi à 2 ans



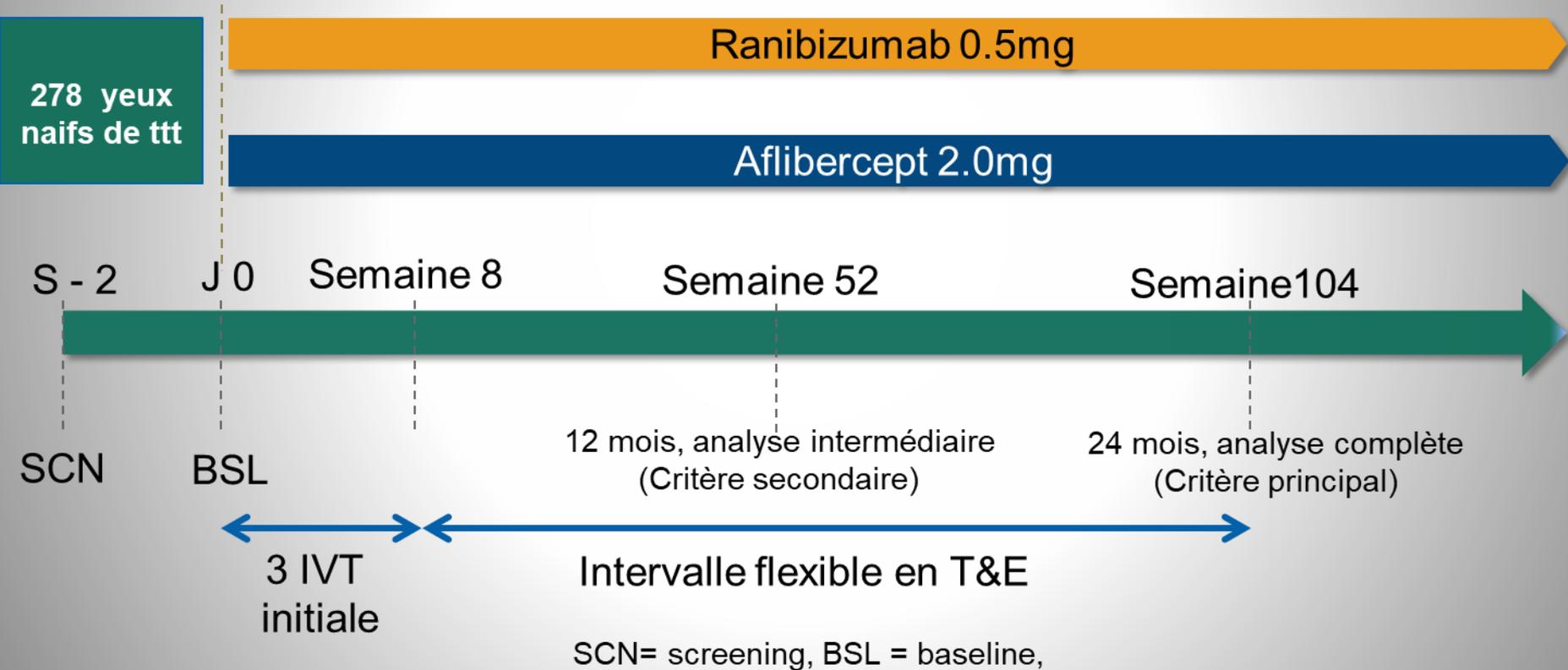
Phase IV, randomisée, contrôlée, en ouvert, masquée pour le centre de lecture chez des **patients naïfs** de traitement présentant une néo-vascularisation choroïdienne sous-fovéolaire secondaire à une DMLA

Etude RIVAL



Design de l'étude

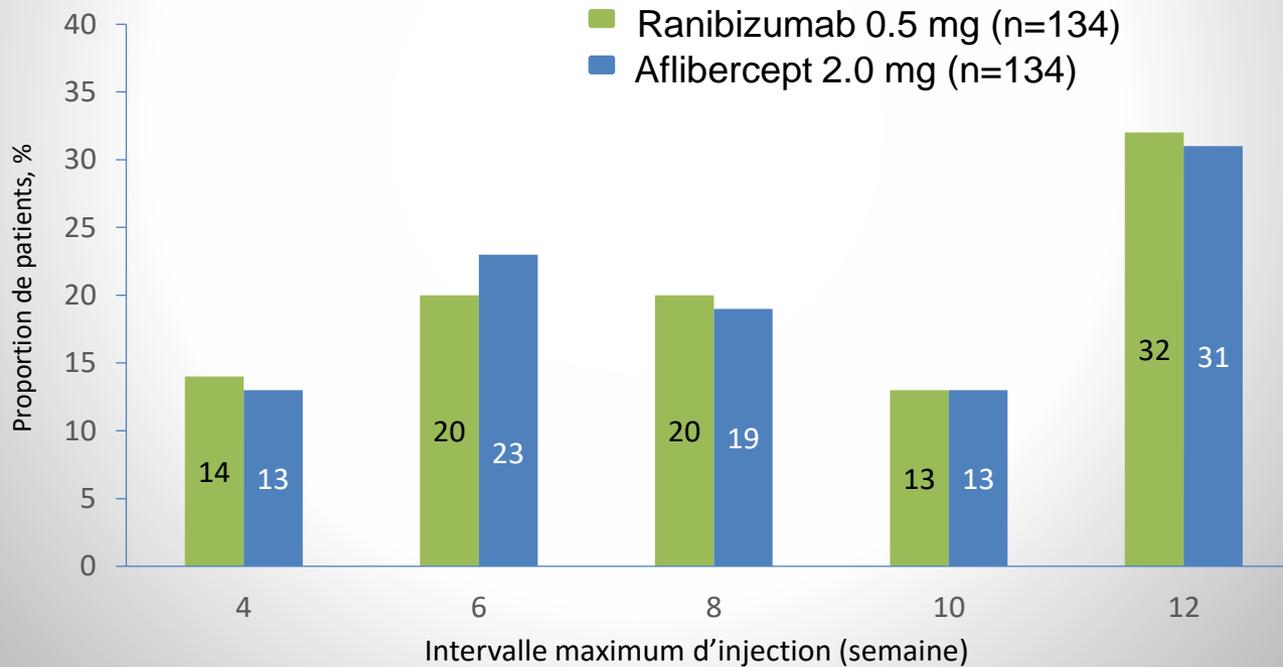
Phase IV, randomisée, contrôlée, en ouvert, masquée pour le centre de lecture chez des patients naïfs de traitement présentant une néovascularisation choroïdienne sous-fovéolaire secondaire à une DMLA



Distribution de l'intervalle maximum d'injection sur 24 mois



- 1/3 des patients atteignent l'intervalle maximum fixé à 12 semaines dans l'étude
- 1/3 des patients ne dépassent pas un intervalle de 6 semaines
- Pas de différence entre les molécules



Conclusions de l'étude RIVAL



- RIVAL est la première étude contrôlée randomisée qui compare le ranibizumab et l'aflibercept avec un même schéma de traitement de type T&E chez des patients atteints de DMLA exsudative
- Il n'y a pas de différence significative sur la progression de l'atrophie géographique à 2 ans chez les patients quelle que soit la molécule utilisée
- Des gains fonctionnels (MAVC) et anatomiques (ECR) significatifs ont été atteints à 12 mois et à 24 mois avec les 2 traitements sans différence sur la durée d'action des 2 molécules (nombre d'IVT)
- Ces résultats mettent en évidence que les 2 molécules ont une efficacité et une durée d'action équivalentes dans la DMLA néovasculaire lorsqu'elles sont utilisées avec un schéma de traitement identique (ici T&E Kpé 12s)

Les nouvelles molécules à venir en DMLA exsudative

- Retour du Brolucizumab avec des nouvelles études de tolérance
- Arrivée de l'Aflibercept dosé à 8mg
- Therapie Génique
- Implantation d'un Dispositif diffuseur d'anti VEGF rechargeable (étude Vélodrome)

Les nouvelles thérapeutiques à venir dans la DMLA atrophique

- PRIMAVera: système d'implantation de rétine artificielle.
- Inhibiteur du Facteur D per os
- Inhibiteurs de la voie du complément (anti C3 ou C5)
- Therapie génique

Merci pour votre attention