

Capsule « Dégénérescence maculaire liée à l'Age »

Intervention du 8 novembre 2022

Centre De la Rétine Hôpital des 15/20

Docteur Dan STOPEK et Docteur Caroline LAURENT-CORIAT,
Service Professeur Pâques

Ce document décrit la présentation power point des Dan STOPEK, Docteur Caroline LAURENT-CORIAT qui contient 51 diapos qui seront regroupées en seize chapitres listés dans la table des matières ci-dessous.

Table des matières

1.	Les chiffres de la DMLA	2
2.	La prévalence de la dégénérescence maculaire liée à l'âge en France et en Europe	2
3.	L'œil, organe de la perception lumineuse	3
4.	La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA)	3
5.	Signes d'examen : grille d'Amsler.....	3
6.	DMLA : Evolution de l'acuité visuelle sans traitement.....	3
a.	« L'histoire naturelle et le pronostic de la dégénérescence maculaire liée aux âges néo vasculaires »	3
7.	Formes cliniques.....	4
a.	Maculopathie liée à l'âge » non compliquée	4
b.	Dégénérescence maculaire compliquée	4
8.	Premiers Traitements de la DMLA : « Mais ça c'était avant... ».....	4
9.	Les facteurs de croissances de l'endothélium vasculaire (les VEGF : Le Vascular Endothelial Growth Factor: principal stimulus de l'angiogenèse.....	5
a.	Le traitement en injections mensuelles Raninizumab 0,5 mg a été comparé avec un placebo, appelé sham dans l'étude MARINA.....	5
b.	Le traitement en injections mensuelles Raninizumab 0,5 mg a été comparé avec la Thérapie photodynamique dans l'étude ANCHOR.....	5
c.	L'efficacité des Anti VEGF a conduit à une diminution de la cécité	5
d.	La DMLA et anti-VEGF: Rappel des recommandations selon la haute autorité de Santé.....	6
10.	Une surveillance régulière est requise chez certains patients.....	6
11.	DMLA : Quelle est l'importance de la phase de gain?.....	7
a.	Le gain est maximal pendant la première phase du traitement	7

b.	Un gain d'acuité visuelle plus important est obtenu lorsque l'on traite par une phase d'induction	7
c.	La DMLA et traitement par Lucentis: Rappel des recommandations en phase de gain.	7
12.	Stratégies après l'induction.....	8
13.	DMLA: Rythme de récurrence différent d'un patient à l'autre.....	8
14.	La Prise en charge de la DMLA exsudative : Quelles nouveautés ?	9
15.	Les nouvelles molécules à venir en DMLA exsudative	10
16.	Les nouvelles thérapeutiques à venir dans la DMLA atrophique.....	10

1. Les chiffres de la DMLA

Ces chiffres sont issus des articles scientifiques suivants:

-Epidémiologie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, paru dans le Journal Français d'Ophthalmologie en 2009 (référence 32, 440-451) rédigé par l'équipe de Leveziel N.

- Traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge paru en septembre 2001 dans l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES).

La Prévalence des Drüsen supérieurs à 125 µm* (signe précurseur de la DMLA) est de 1% à 40 ans, de 10% à 70 ans et de 25-30% à plus de 80 ans.

Le prévalence la est inférieure à 1% entre 50-60 ans, de 10% à plus de 80 ans et de 15% à plus de 90 ans.

Il y a six cent mille à 1 million de patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge en France et c'est la première cause de malvoyance dans les pays industrialisés après l'âge de 50 ans.

2. La prévalence de la dégénérescence maculaire liée à l'âge en France et en Europe

Les Références suivantes sont issues du Rapport HAS Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique dans l'Argumentaire scientifique de Juin 2012 et d'un rapport paru dans INSEE Première, les Projections de population à l'horizon 2070 dans le numéro 1619 de Novembre 2016.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge 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, moins de 12% après 80 ans.

Et dans le futur ?

Selon l'INSEE, la population française âgée de plus de 75 ans sera deux fois plus nombreuse en 2070 qu'en 2013 (plus 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'un million de cas.

3. L'œil, organe de la perception lumineuse

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

La lumière entre dans l'œil et stimule la rétine, l'information visuelle est envoyée au cerveau via le nerf optique et sera analysée par le cerveau.

L'examen du fond d'œil est réalisé par ophtalmoscopie indirecte.

La rétine centrale se compose de la macula sur un diamètre de 3 millimètres, la fovéa sur un diamètre de 1.5 millimètres et enfin la fovéola sur un diamètre de 350 microns. Il y a enfin la rétine périphérique, le nerf optique et les vaisseaux.

4. La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA)

Un camembert représente les différentes Causes de cécité légale en Angleterre, la DMLA représente 49.5%, d'autres causes représentent 25.5%, il y a 11.6% de causes Indeterminées, 3.5% d'Atrophie optique, 11.7% de Glaucome et 3.4% due au Diabète.

5. Signes d'examen : grille d'Amsler

C'est une grille carrée de 10 cm/10cm environ avec un point central et un quadrillage. Elle est utilisée comme outil de dépistage et de suivi dans le cas d'atteintes rétiniennes centrales. La Consigne est la suivante : « cacher un œil, puis l'autre, regarder devant et décrire ce que l'on voit ».

Si les lignes ondulent, ou si des zones sont absentes, ou si des zones sombres, il faut vite consulter.

Cet auto test est à réaliser régulièrement Œil droit puis Œil gauche.

6. DMLA : Evolution de l'acuité visuelle sans traitement

Certains résultats parus dans des Articles scientifiques vont être présentés :

- a. « L'histoire naturelle et le pronostic de la dégénérescence maculaire liée aux âges néo vasculaires »

Une revue systématique de la littérature et une méta-analyse parue dans la revue Ophtalmology en 2008 par Tien Wong et son équipe.

L'Objectif : Décrire l'histoire naturelle et l'évolution de l'acuité visuelle chez des patients non-traités atteints de DMLA néo vasculaire.

La Populations de l'étude : 4362 patients non-traités atteints de DMLA néo vasculaire issus d'études interventionnelles

La Méthode : revue de la littérature entre 1980 et août 2005 (53 études incluses)

Les Résultats : L'AV baisse en moyenne de 3 lignes (5 lettres par ligne sur l'échelle ETDRS) en 1 an

Après 3 mois sans traitement : Perte de 1 ligne

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...

7. Formes cliniques

a. 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 avec au fond d'œil des Drüsen (≈ amas de déchets) ou une Hyperpigmentations ou des dépigmentations. Ces Drüsen sont visible après angiographie par exemple.

b. Dégénérescence maculaire compliquée

La forme Atrophique (« sèche »)

- La plus fréquente (80 %), la « moins » sévère
Etape supplémentaire dans le processus de vieillissement rétinien
Bilatérale, plus ou moins symétrique
- Présence au fond d'œil de Zone hypo pigmentée ou dépigmentée, bien limitée accompagnée souvent de la disparition des cellules visuelles et de l'épithélium pigmentaire

Exsudative (« humide »)

- Plus « grave » (85% des cécités par DMLA), mais moins fréquente (20%)
- Prolifération de vaisseaux anormaux sous-rétiens
- Remplacés en fin d'évolution par un tissu cicatriciel.

De nombreuses images d'angiographies sont présentés dans le power point, elles seront décrites si besoin par les médecins lors de la capsule.

8. Premiers Traitements de la DMLA : « Mais ça c'était avant... »

- Dans les cas de présence de Néovaisseaux extra-fovéolaires : le laser était préconisé

- Dans les cas de de Néovaisseaux rétro-fovéolaires : Le laser péri-fovéolaire était préconisé et en 2000 c'était la Thérapie photodynamique (PDT)
- Indiquée dans certaines formes cliniques
 - Pour des patients avec des Acuités Visuelles entre 1/10 et 5/10
 - Prédominance visible
 - Occultes évolutifs
- Les « Contre-indications » sont nombreuses par exemple, dans les atteintes Mixtes, quand les lésions sont trop étendues, en cas de décollement de l'épithélium pigmentaire
- Il y avait de nombreux échecs

Il fallait injecter un photosensibilisant, activé par un laser.

- Fréquence est jusqu'à une séance tous les 3 mois

Les résultats de la Thérapie photo dynamique (PDT) :

Les patients qui étaient traités par PDT perdent moins de lettres que ceux qui ne sont pas traités et ce sur 24 mois. Le nombre de lettre perdues reste important, en moyenne perte de 13.4 lettres sur 24 mois et perte de 19.6 lettres perdues sans traitement.

9. Les facteurs de croissances de l'endothélium vasculaire (les VEGF : Le Vascular Endothelial Growth Factor: principal stimulus de l'angiogènèse

Les facteurs de croissances de l'endothélium vasculaire est le principal stimulus de l'angiogènèse développement de vaisseaux.

La révolution des anti VEGFs, certains résultats parus dans des Articles scientifiques vont être présentés :

- a. Le traitement en injections mensuelles Raninizumab 0,5 mg a été comparé avec un placebo, appelé sham dans l'étude MARINA.

Les courbes présentent les résultats du gain ou de la perte de lettres tous les trois mois sur 24 mois : en moyenne on observe un gain en nombre de lettres (échelle ETDRS) de +6.6 lettres avec 0.5mg de Raninizumab et un gain de 5.4 lettres avec 0.3mg de Raninizumab. Avec le placebo, au bout de 24 mois, une perte de 14.9 lettres en moyenne est observée.

- b. Le traitement en injections mensuelles Raninizumab 0,5 mg a été comparé avec la Thérapie photodynamique dans l'étude ANCHOR.

Les courbes présentent les résultats du gain ou de la perte de lettres tous les trois mois sur 24 mois : en moyenne on observe un gain en nombre de lettres (échelle ETDRS) de 10.7 lettres avec 0.5mg de Raninizumab et un gain de 8.1 lettres avec 0.3mg de Raninizumab. Avec la thérapie photo dynamique Verteporfin, au bout de 24 mois, une perte de 9.8 lettres en moyenne est observée.

Les Anti VEGF sont administrés par un ophtalmologiste qui réalise une Injection intra vitréenne (une injection dans le Vitré).

- c. L'efficacité des Anti VEGF a conduit à une diminution de la cécité

Voici les résultats parus dans un Article scientifique, « Incidence de la cécité légale due à la dégénérescence maculaire liée à l'âge au Danemark : de 2000 à 2010 » étude de Sara Brandt Bloch et son équipe.

Au Danemark par exemple, on observe une réduction de 50% de l'incidence de la cécité associée à la DMLA (Référence 1. Bloch SB, et al. Am J Ophthalmol 2012 ;153:209-13;)

En Israël une baisse de 51% de nouveaux cas de cécité (Référence 2. Skaat A, et al. Am J Ophthalmol. 2012;153:214-21;)

Aux États-Unis, la probabilité de perte de vision sévère réduite de 41% (Référence 3. Sloan FA, et al. JAMA Ophthalmol 2014;132:456-63 ;)

En Écosse une réduction de 59% de l'incidence de la cécité associée à la DMLA (Référence 4. Cackett P, et al. Presented at ARVO Annual Meeting, May 5, 2013, Seattle, WA.)

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

Cela au prix d'un nombre croissant des injections, par exemple il y a 4 millions d'injections aux USA en 2013 et en France, en 2017, il y a environ 1 000 000 d'injections ce qui fait environ 80 000 IVT par mois et cela comprend tous types d'injections intra vitréennes anti-VEGF et de corticoïdes.

d. La DMLA et anti-VEGF: Rappel des recommandations selon la haute autorité de Santé

Document issu du service de bonnes pratiques professionnelles de juin 2012.

La Place des anti VEGF, dès que le diagnostic de DMLA exsudative rétro fovéolaire 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 initiale. Un délai inférieur de dix jours est recommandé. Les anti VEGF doivent être administrés par voie intravitréenne. Les néovaisseaux choroïdiens extra- juxta fovéolaires avec des manifestations exsudatives rétro fovéolaires sont à considérer comme une localisation rétro fovéolaire de la DMLA.

10. Une surveillance régulière est requise chez certains patients

Pour le cas des patients déjà atteints de DMLA néo vasculaire à un œil, dans près de 50 % des cas, le deuxième œil est atteint.^{2,7}

Pour les cas de patients avec signes précurseurs au fond d'œil, on observe jusqu'à 50 % de risque de développer une DMLA dans les 5 ans ⁷.

La conduite à tenir est la suivante dans ces deux cas :

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

Ces recommandations sont issues des sources suivantes :

2. Les Traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) paru en septembre 2001.

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

7. Groupe de recherche sur l'étude des maladies oculaires liées à l'âge. Une échelle de gravité simplifiée pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge : rapport AREDS (Age-Related Eye Disease Study) paru dans le journal Archives ophtalmologie en 2005 références ; 123(11) :1570-4

8. Vers la prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, article paru dans le journal francophone d'Ophtalmologie en 2007 par le docteur Souied E. et son équipe (références 30, 5, 449-55)

L'importance de l'autosurveillance chez les patients à risque, consultez dans les plus brefs délais si :

- 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... ?

Recommandation issue du livre Pathologie du système visuel paru dans Abrégés Connaissances et Pratiques par Flament J. aux Edition Masson, 2002.

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

a. Le gain est maximal pendant la première phase du traitement

Il y aura peu d'évolution par la suite d'après l'article scientifique paru dans le journal Investigative ophthalmology and visual science (IOVS) en 2010, par le docteur Holz FG et son équipe (références 51 ;405-412)

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

Ces données sont issues de l'article scientifique du docteur Gupta et de son équipe dans la british journal *Ophthalmol* en 2010

- 47 patients dans le groupe avec Phase d'Induction de 3 Injections intravitréennes puis Pro ReNata (à la demande)
- 31 patients dans le groupe avec 1 Injection intravitréenne puis Pro ReNata (à la demande)

Les résultats à six mois sont les suivants :

- dans 29,8%, le gain est supérieur à quinze lettres dans le groupe avec trois Injections intravitréennes puis Pro ReNata (à la demande)

- dans 12,9%, le gain est supérieur à quinze lettres dans le groupe avec une Injection intravitréenne puis Pro ReNata (à la demande)

c. La DMLA et traitement par Lucentis: Rappel des recommandations en phase de gain.

Ci-dessous, les recommandations de la Haute Autorité de Santé, issues du rapport de juin 2012 par rapport au 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 pivots.

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.

12.Stratégies après l'induction

- Stratégie « Marina (Lucentis/placebo) et Anchor (Lucentis/PDT°, un retraitement systématique mensuel est précaunisé.
- Stratégie PIER, un retraitement trimestriel (plus conseillée)
- Stratégie PrONTO étude portant sur 40 yeux, un retraitement modulé en fonction de critères d'OCT et Acuité Visuelle, un contrôle mensuel est obligatoire
- Stratégie « inject and extend »

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

L'étude du docteur Hörster R et son équipe parue dans le journal « Graefes Archives Clinical Experimental Ophthalmol » en 2011, (références 249;645-652) nommée :Les Intervalles de récurrence individuels après traitement anti-VEGF pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge concerne 646 yeux. C'est une étude rétrospective, les patients DMLA sont traités par ranibizumab ou bevacizumab. Le suivi moyen de 28 mois (de 12 à 42 mois) et la moyenne d'injections intra vitréenne par an est de 4,9.

Dans le protocole Inject and Extend, la phase d'induction est de de 3 d'injections intra vitréenne mensuelles avec un premier contrôle à six semaines.

- En cas d'exsudation, il y a un retraitement et contrôle à 4 semaines
- En l'absence d'exsudation, il y a un retraitement et contrôle à 8 semaines
- Espacement le plus possible des injections
- Contrôle et Injection le même jour
- Anticipe les récides
- Absence de validation clinique sur grande cohorte
- Injection sans signe d'exsudation (nécessite la compréhension parfaite du patient)

Finalement le protocole Treat & extend : un schéma individualisé car adapté au patient et programmé. L'organisation est simplifiée pour le médecin et il y a moins de visite. Pour le patient, il n y a pas d'effet d'annonce, moins de visite de suivi, évitement au maximum la récurrence.

En cas de détérioration de la réponse, il existe un algorithme de traitement décrit dans un article scientifique rédigé par Freund BK et son équipe et paru en 2015 dans la revue *Retina*. Voici les préconisations principales :

- soit la récurrence est minime, il est préconisé de diminuer l'intervalle de 1 à 2 semaines
- soit la récurrence est sévère avec une hémorragie importante, du fluide intra rétinien ou sous rétinien associé à une perte d'Acuité Visuelle supérieure à 6 lettres, une intensification est préconisée. C'est-à-dire, revenir à un régime mensuel jusqu'à ce 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 concernant le suivi des patients issu du service de bonnes pratiques professionnelles de juin 2012 de la haute Autorité de Santé.

La DMLA exsudative est une pathologie chronique nécessitant un suivi régulier à long terme. Durant les phases où il existe des signes d'activité néo vasculaire, il est recommandé d'examiner les patients toutes les quatre semaines et d'effectuer :

- Une mesure de l'acuité visuelle par l'échelle ETDRS
- Un examen du fond d'œil et/ ou des rétino-graphies
- Des photographies couleurs car elles sont contributives pour le suivi thérapeutique lors de modifications ou d'apparition d'hémorragies ; par exemple un OCT. 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 contrôle.

14. La Prise en charge de la DMLA exsudative : Quelles nouveautés ?

Etude RIVAL publiée en 2018, sur une période de 2 ans. Elle est publiée par l'équipe du docteur Gillies M dans le journal *American Academy of Ophthalmology*.

C'est une étude de 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.

Cette étude porte sur 278 naïfs de tout traitement, un groupe a reçu du ranibizumab 0.5 mg et l'autre de l'aflibercept 2.0 mg.

Sur 8 semaines les patients ont reçu 3 injections intra vitréennes puis entre la semaine 8 et la semaine 104 (2 ans), le protocole *Treat and extend* a été appliqué.

Les résultats sont les suivants :

- 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

Les 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 et anatomiques 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)

15. Les nouvelles molécules à venir en DMLA exsudative

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

16. 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)
- Thérapie génique

Merci pour votre écoute.