

Ophthalmologie^{MD}

Conférences scientifiques

MARS/AVRIL 2007
Volume 5, numéro 2

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES
SCIENTIFIQUES DU DÉPARTEMENT
D'OPHTALMOLOGIE ET
DES SCIENCES DE LA VISION,
FACULTÉ DE MÉDECINE,
UNIVERSITÉ DE TORONTO

Mise à jour sur la prise en charge de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) Partie II – DMLA atrophique (sèche)

PAR LUIS G. RIVEROS, M.D., ET MICHAEL H. BRENT, M.D., FRCSC

Ce numéro de *Ophthalmologie – Conférences Scientifiques* présente la deuxième partie de la mise à jour de la prise en charge de la DMLA. Cet article comporte une discussion sur l'épidémiologie et sur les aspects génétiques de cette maladie et présente les résultats intéressants d'essais cliniques ayant porté sur la forme atrophique ou sèche de la DMLA.

Epidémiologie

La DMLA constitue la principale cause de cécité irréversible chez les personnes âgées de plus de 50 ans¹⁻⁶. On estime que la DMLA touche plus de 8 millions de personnes aux États Unis (USA)², alors qu'au Canada, on dénombre 17 000 nouveaux cas de DMLA sous forme humide et 180 000 nouveaux cas de DMLA sous forme sèche, par an⁴. La prévalence de la DMLA augmente au fur et à mesure que la population vieillit et l'on prévoit que, d'ici l'an 2020, la population âgée de plus de 85 ans aura augmenté de 107 %^{3,4}. Le seul traitement qui ait fait ses preuves dans la forme sèche ou non exsudative de cette maladie, forme qui représente 85 % des cas de DMLA, est un supplément minéral / antioxydant dont on a montré qu'il réduit la progression de la maladie de plus de 25 % sur 5 ans⁷⁻⁹. Les options thérapeutiques et les progrès les plus récents concernant les 15 % de cas de DMLA restants (forme exsudative) ont été discutés et passés en revue dans le précédent numéro de *Ophthalmologie – Conférences Scientifiques*.

Les facteurs de risque associés à la forme sèche de la DMLA ont été identifiés et on a pu les diviser en deux groupes : ceux que l'on peut modifier et ceux que l'on ne peut pas modifier. Parmi les facteurs de risque que l'on peut modifier, le tabac est le plus constamment identifié : mais d'autres facteurs de risque, tels que l'obésité, l'exposition à la lumière solaire, de faibles taux d'antioxydants et une consommation élevée de graisses alimentaires peuvent également agir sur l'incidence et sur la progression de la DMLA. Quant aux facteurs de risques non modifiables, on trouve, parmi eux, le vieillissement, le sexe, la couleur de l'iris, la génétique et les antécédents familiaux de la maladie.

Classification

Dans la forme sèche de la DMLA, la perte de vision est habituellement lente, mais progressive. Au plan clinique, elle se caractérise par des dépôts sub-rétiniens, jaunes, que l'on appelle « druses » et/ou par des irrégularités au niveau de l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR), dont une hyperpigmentation et/ou une hypopigmentation. Les druses molles, étendues, peuvent confluer et progresser jusqu'à provoquer des décollements de l'EPR, pouvant entraîner, soit une atrophie géographique, soit une DMLA avec néovascularisation. Une atrophie géographique impliquant le centre de la macula conduit à une perte de vision. La classification et le système de cotation utilisés au niveau international^{3,7,8}, divisent la forme sèche de la DMLA en 2 groupes :

- La DMLA précoce, définie par la présence de druses et d'irrégularités au niveau de l'EPR,
- La DMLA tardive, définie par la survenue d'une atrophie géographique centrale et/ou de la forme de la maladie présentant une néovascularisation. La DMLA tardive est associée à une perte de vision plus importante.

Prévalence

Les formes précoces de la DMLA sèche sont beaucoup plus fréquentes que ses formes tardives, la fréquence de ces deux formes augmentant avec l'âge. Le groupe de l'étude « Prévalence des maladies de l'œil³ » (The Eye Disease Prevalence Group) a calculé que la prévalence globale de la DMLA avec néovascularisation et/ou de l'atrophie géographique centrale devait représenter 1,47 % de la population des États Unis âgée ≥ 40 ans. D'après l'étude « Beaver Dam » de l'œil (*Beaver Dam Eye Study* [BDES]), la prévalence de la forme tardive de la DMLA s'élève à 7,1 % chez les sujets âgés ≥ 75 ans⁵.

Incidence

L'étude Framingham de l'œil (*The Framingham Eye Study* [FES]) a estimé les pourcentages d'incidence de la DMLA sur 5 ans à 2,5 %, 6,7 % et 10,8 %, chez les sujets âgés respectivement de 65, 70 et 75 ans³. L'étude BDES a déterminé que l'incidence cumulée sur 5 ans de la DMLA précoce passait



FACULTY OF MEDICINE
University of Toronto



Département
d'ophtalmologie et des
sciences de la vision

Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision

Jeffrey Jay Hurwitz, M.D., Rédacteur
Professeur et président
Martin Steinbach, Ph.D.
Directeur de la recherche

The Hospital for Sick Children

Elise Heon, M.D.

Ophtalmologiste en chef

Mount Sinai Hospital

Jeffrey J. Hurwitz, M.D.

Ophtalmologiste en chef

Princess Margaret Hospital

(Clinique des tumeurs oculaires)

E. Rand Simpson, M.D.

Directeur, Service d'oncologie oculaire

St. Michael's Hospital

Alan Berger, M.D.

Ophtalmologiste en chef

Sunnybrook Health Sciences Centre

William S. Dixon, M.D.

Ophtalmologiste en chef

The Toronto Hospital

(Toronto Western Division and

Toronto General Division)

Robert G. Devenyi, M.D.

Ophtalmologiste en chef

Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision

Faculté de médecine

Université de Toronto

60 Murray St.

Bureau 1-003

Toronto (Ontario) M5G 1X5

Le contenu rédactionnel d'*Ophthalmologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par le Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto.

Disponible sur Internet à : www.ophtalmologieconferences.ca

Catégorie de DMLA	Premier œil*			Second œil
	Taille des druses [†]	Surface des druses [†]	Anomalies de la pigmentation [‡]	
1	absentes ou petites (<63 µm)	cercle de diamètre <125 µm (petites druses ~ 5-15)	absence	comme le premier œil
2	petites (<63 µm) ou intermédiaires (≥63, <125 µm) ou aucune n'est nécessaire si l'on observe la présence d'anomalies de la pigmentation	cercle de diamètre ≥125 µm (environ 1/150 de l'aire du disque) au moins une druse	absence ou présence mais absence d'AG	comme le premier œil ou comme la catégorie 1
3a	intermédiaires (≥63, <125 µm) ou grandes (≥125 µm) ou aucune n'est nécessaire si l'on observe une AG [†] non centrale	cercle de diamètre ≥360 µm (environ 1/16 de l'aire du disque) si des druses molles, indistinctes sont présentes (~20 druses intermédiaires) cercle de diamètre ≥656 µm (environ 1/5 de l'aire du disque) si des druses molles, indistinctes sont absentes (~65 druses intermédiaires) au moins une druse	absence ou présence mais absence d'AG [†] centrale	comme le premier œil ou comme les catégories 1 ou 2
3b	premier œil comme la catégorie 3a			AV <20/32 non due à une DMLA [§] ou présence d'une maladie invalidante unoculaire
4a	premier œil comme les catégories 1, 2, ou 3a			DMLA avancée ^{¶¶}
4b	premier œil comme les catégories 1, 2, ou 3a			AV <20/32 due à une DMLA, mais absence de DMLA [¶] avancée [§]

* doivent avoir une acuité visuelle (AV) ≥20/32, pas de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) avancées et pas de lésions invalidantes.

† les druses et l'atrophie géographique (AG) sont évaluées à l'intérieur de 2 fois le diamètre du disque (3 000 µm)³³ de la macula.

‡ les anomalies de la pigmentation (pigmentation accrue ou dépigmentation) à l'intérieur d'un diamètre du disque du centre de la macula.

§ œil non éligible pour un problème d'acuité visuelle

|| œil non éligible pour un problème de DMLA

¶¶ AG impliquant le centre de la macula ou signes de néovascularisation choroïdienne (présence, en dessous de l'épithélium pigmentaire rétinien, ou de la rétine sensorielle, de liquide, de sang, ou de tissus fibrovasculaires ou fibreux).

de 3,9 %, chez les sujets âgés de 43 à 54 ans, à 22,8 % chez les sujets âgés ≥ 75 ans. L'incidence globale sur 5 ans de la DMLA tardive était de 0,9 %⁶.

Les facteurs de risque que l'on ne peut pas modifier

L'âge : cette maladie est fortement dépendante de l'âge, comme l'ont montré toutes les études sur la prévalence, l'incidence et l'évolution des deux formes de DMLA. L'étude FES a montré que le risque de DMLA était 17 fois plus élevé dans le groupe le plus âgé que dans le groupe le plus jeune. L'étude Watermen a montré que la prévalence de la DMLA modérée à avancée doublait tous les dix ans après 60 ans³. Quant à l'étude BDES, elle a montré qu'autour de 75 ans et plus, 7,1 % des sujets souffraient d'une DMLA tardive par rapport à 0,1 % dans le groupe âgé de 43 à 54 ans et à 0,6 % chez les sujets âgés de 55 à 64 ans^{5,6,10,12}.

Le sexe : Bien que plusieurs études aient démontré qu'il n'y avait pas de différences globales entre les hommes et les femmes, en ce qui concerne la fréquence de la DMLA, l'étude BDES a montré que, chez les femmes âgées de 75 ans et plus, l'incidence de la DMLA précoce est deux fois plus élevée que chez les hommes⁶ : de même, l'étude des

maladies de l'œil liées à l'âge (*Age Related Dye Disease Study* [AREDS]) a également constaté que le risque d'avoir des druses intermédiaires était plus élevé chez la femme que chez l'homme⁷⁸.

La race : différentes études ont montré que la prévalence de la DMLA est plus élevée chez les sujets caucasiens que chez les sujets d'ethnies différentes. L'étude sur l'œil de Baltimore (*Baltimore Eye Survey*) a rapporté que la DMLA représentait 30 % des cécités bilatérales chez les sujets d'origine caucasienne comparativement à aucune chez les sujets d'origine afro-américaine⁵. L'étude sur l'œil « Latino » de Los Angeles a également montré que les sujets d'origine latino-hispanique, présentaient un taux élevé de DMLA précoce mais non de DMLA tardive¹¹.

Les facteurs oculaires

Différentes manifestations oculaires ont été associées à la DMLA. Certaines études ont mis en évidence une association entre la DMLA et l'hypermétropie, tandis que d'autres études suggéraient l'existence d'un lien entre les iris de couleurs pâles et la DMLA^{3,5,11}. Il semblerait que des niveaux élevés de mélanine pourraient exercer une action protectrice

contre la photosensibilité³. La relation entre la DMLA et la cataracte n'est pas constante ; toutefois, des chercheurs ont postulé qu'il existait une association entre la chirurgie de la cataracte et une augmentation du risque de DMLA avancée. D'après leur hypothèse, le jaunissement et l'opacification du cristallin bloque la lumière bleue et ultraviolette riches en énergie⁷⁸. De même, les modifications de nature inflammatoire qui surviennent après une chirurgie de la cataracte peuvent être à l'origine de l'évolution de la DMLA, du stade précoce au stade tardif^{2,3,8}.

Les facteurs de risque que l'on peut modifier

Le tabac : on dispose de preuves solides qui démontrent l'existence d'une corrélation positive entre le fait de fumer et la présence de DMLA, aussi bien sèche qu'humide^{1,3,6,8,10,11}.

Le tabac diminue le taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL) et augmente l'aggrégabilité des plaquettes et le fibrinogène. Le fait de fumer augmente également le stress oxydatif et la peroxydation lipidique et réduit les taux plasmatiques d'antioxydants. Les modèles animaux permettent également de penser que les récepteurs non neuronaux de la nicotine peuvent jouer un rôle dans la DMLA avancée³.

L'obésité : les études épidémiologiques ont montré l'existence d'une relation positive entre l'obésité et la DMLA. Le degré d'obésité est directement proportionnel au risque de progression de la DMLA. Des études ont montré que plus l'indice de masse corporelle (IMC) est élevé et plus le risque de voir la DMLA progresser augmente. Une activité physique vigoureuse, 3 fois par semaine, réduit le risque de progression de la DMLA de 25 % par rapport à une absence d'activité physique^{2,3}.

La consommation d'alcool et l'exposition au soleil : on ne dispose d'aucune preuve clinique montrant soit les effets bénéfiques soit les effets nuisibles de la consommation d'alcool sur le développement et sur l'évolution de la DMLA. La question du lien pouvant exister entre l'exposition aux rayons ultraviolets et le risque de développement et de progression de la DMLA a été sujet à controverse. Le vrai problème réside toujours dans la standardisation et dans la mesure de l'exposition à la lumière solaire que l'on a cumulée toute sa vie durant.

Les antioxydants, les vitamines et les sels minéraux : L'étude AREDS a constitué l'essai le plus vaste (4 757 participants) et le plus long (10 ans) qui ait jamais étudié la forme sèche de la DMLA. Cette étude a permis d'évaluer le rôle joué par la supplémentation en micronutriments dans la modification de l'histoire naturelle de la DMLA atrophique. Elle a permis de classer la maladie en différentes catégories (Tableau 1 et Figures 1 – 4) et a montré que de fortes doses d'antioxydants et de sels minéraux permettaient de réduire, de manière efficace, (25 %), le risque de progression de la DMLA avancée chez les sujets des catégories 3 et 4 (DMLA intermédiaire et unilatérale avancée) On a montré, par ailleurs, que la formule utilisée dans l'étude AREDS a permis de réduire le risque de perte de vision modérée (> 3 lignes) de 19 % à 5 ans^{1,2,78}.

La quantité de vitamine C (500 mg) utilisée dans la formule de l'étude AREDS est environ 5 fois plus élevée que celle que consomme tous les jours la population générale ; la dose de vitamine E (400 UI) est environ 13 fois plus élevée que la Dose Quotidienne Recommandée (DQR) alors que la dose d'oxyde de zinc (4 mg) est d'environ 5 fois la dose DQR. Ces quantités de vitamines C et E et de Zinc, telles qu'elles figurent dans la formule utilisée dans l'étude AREDS, sont plus élevées que celles que l'on peut obtenir, en étant réaliste, par l'alimentation quotidienne seule et ne peuvent être atteintes que grâce à une supplémentation. La dose de beta carotène utilisée dans cette étude était de 15 mg / jour, semblable aux doses utilisées dans d'autres études qui ont

Figures 1-4 : photos de fonds de l'œil

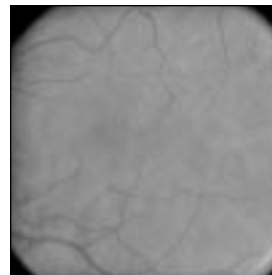


Figure 1 : œil gauche de catégorie 2, avec de multiples druses de taille petite et intermédiaire.

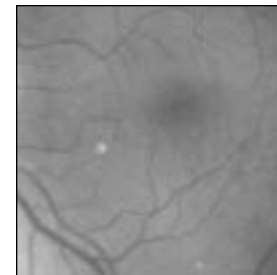


Figure 2 : œil gauche de catégorie 3, avec une druse de plus de 125 µm.

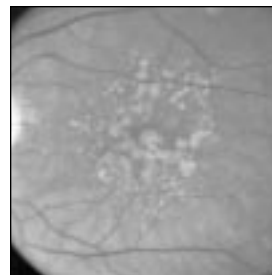


Figure 3 : œil gauche avec de nombreuses druses de grande taille et des anomalies de la pigmentation. (représentant, au total, au moins une surface du disque).

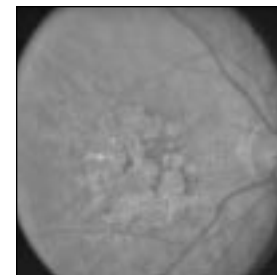


Figure 4 : œil droit de catégorie 4, avec une atrophie géographique centrale avancée.

démontré que l'incidence du cancer du poumon augmentait chez les fumeurs. Il est, par conséquent, recommandé à les fumeurs d'éviter les formules vitaminiques contenant du beta carotène^{3,8}. On a associé les régimes riches en fruits et en légumes verts, à forte teneur en antioxydants et contenant de la lutéine et de la zeaxanthine à une diminution du risque de DMLA exsudative³.

Le recrutement pour l'étude AREDS 2 a démarré récemment. Cet essai a été conçu dans le but d'évaluer l'effet des xanthophyles (lutéine / zeaxanthine) et / ou des acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPILCs) oméga-3 alimentaires, sur l'évolution de la DMLA avancée. On attend de cette étude qu'elle recueille et évalue les données collectées sur près de 4 000 participants âgés de 50 à 85 ans et présentant, soit de grandes druses bilatérales, soit de grandes druses dans un seul œil et une DMLA avancée (DMLA avec néovascularisation, ou atrophie géographique centrale) dans l'autre œil. Dans la première randomisation, tous les participants recevront la formule de l'étude AREDS originale (considérée, à présent, comme le traitement standard). Sur ces 4 000 participants, 1 000 serviront de témoins, 1 000 recevront de la lutéine (10 mg) et de la zeaxanthine (2 mg), 1 000 recevront des acides gras poly insaturés à longue chaîne oméga-3 (DHA / EPA) et 1 000 participants recevront, à la fois, de la lutéine, de la zeaxanthine et de la DHA / EPA. Dans une seconde randomisation, 1 000 participants serviront de groupe témoin et recevront la formule de l'étude AREDS originale. Les 3 autres groupes de participants recevront une variante de la formule AREDS, soit sans beta carotène, soit avec une faible teneur de zinc (25 mg), soit, sans beta carotène et avec de faibles taux de zinc.

Les principaux objectifs d'AREDS 2 consistent à étudier les effets :

- d'une supplémentation en xanthophylles (lutéine et zeaxanthine) et AGPILCs oméga-3 alimentaires, à fortes doses, sur le développement de la DMLA avancée,
- de ces suppléments sur la perte de vision modérée (doublement de l'angle visuel ou perte de plus ou moins 15 lettres sur le graphique de l'étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique) (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* [ETDRS]),
- de ces suppléments sur la cataracte,
- de l'élimination du beta carotène de la formule AREDS originale sur le développement et l'évolution de la DMLA,
- de la baisse de la teneur en zinc, par rapport à la formule AREDS originale, sur le développement et l'évolution de la DMLA,

Cette étude a démarré en septembre 2006 et il est prévu que ses participants soient suivis pendant au moins 5 ans.

Les facteurs génétiques et familiaux

Les facteurs génétiques et familiaux jouent un rôle dans l'étiologie de base de la DMLA. Les parents au premier degré des sujets atteints de DMLA ont un risque accru de développer cette maladie (la probabilité est de 2,4) : ils en sont atteints plus jeunes et ont un risque plus élevé de contracter, de leur vivant, une DMLA tardive (le facteur de risque est de 4,2) que les parents au premier degré, dans les familles qui ne sont pas atteintes par cette maladie¹³.

Plusieurs études qui ont démontré que la DMLA est une maladie oligogénique complexe, ont mis en cause différents gènes dans cette maladie^{13,14}. Les druses trouvés chez les patients atteints de DMLA contiennent une apolipoprotéine E (APOE) et il a été démontré que les divers allèles du gène de l'APOE pouvaient soit protéger (allèle APOE ε 4) contre la DMLA, soit (allèle APOE ε 2) contribuer au risque de DMLA¹². Le facteur H (FHC) et le facteur B (FBC) du complément, ainsi que les gènes C2, sont associés à 50 à 70 % des cas de DMLA. Le risque relatif estimé, parmi les porteurs de ce polymorphisme, va de 2,7 à 7,4, par rapport aux non porteurs¹⁴.

La protéine FHC inhibe la cascade alternative du complément, en partie en se liant à la protéine C-réactive induite par les tissus lésés. Plusieurs autres gènes sont en cours d'étude mais les résultats sont soit encore attendus, soit peu concluants. Les difficultés rencontrées pour identifier ces gènes et leur rôle dans la DMLA proviennent de l'origine multifactorielle de cette maladie^{12,14}.

Tableau 2 : Evaluation des facteurs de risque chez les patients porteurs de grande druses et d'anomalies pigmentaires dans les 2 yeux

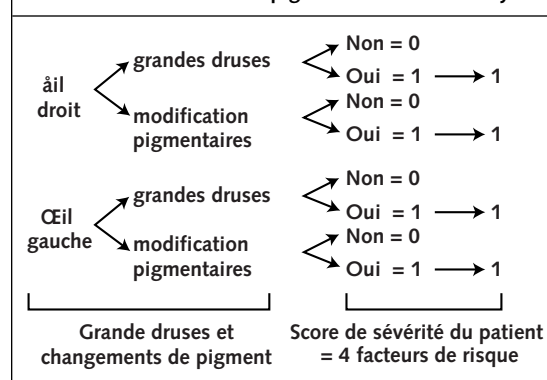
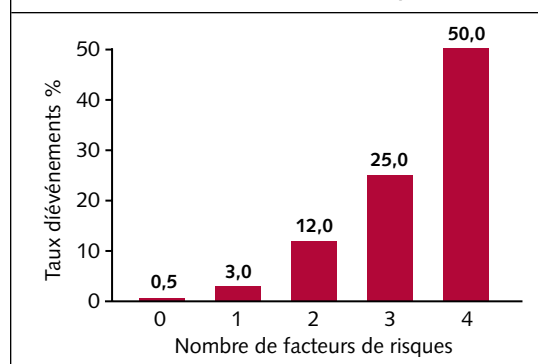


Tableau 3 : Estimation des taux de progression à 5 ans vers une DMLA avancée selon le nombre de facteurs de risque



DMLA sèche ou atrophique

La DMLA atrophique regroupe près de 85 % de l'ensemble des patients atteints de DMLA : elle est responsable de 10 % à 20 % des cas de cécité provoqués par cette maladie^{1,3}. Cette forme de DMLA tend à affecter la vision de manière graduelle, lente et progressive. On détermine le degré de vision compromise, par le nombre, la taille, la morphologie et la localisation des druses présentes dans la macula, ainsi que par le degré et la localisation de l'atrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) qui leur est associée.

L'étude AREDS a suggéré la description suivante de la DMLA sans néovascularisation, en fonction de ce que l'on observe dans les 3 000 µm à partir du centre de la macula⁷.

1. on n'est pas en présence d'une DMLA s'il n'y a pas de druses ou s'il n'y a que quelques druses de petite taille (inférieures à 63 µm) et en l'absence de tout autre stade de DMLA.

2. on est en présence d'une DMLA précoce s'il y a peu de druses (moins de 20) de taille moyenne (de 63 à 124 µm), ou si l'on observe des anomalies de la pigmentation (hyperpigmentation et / ou dépigmentation), et en l'absence de tout autre stade de DMLA.

3. on est en présence d'une DMLA intermédiaire s'il y a au moins une grande druse (> 125 µm) ou de nombreuses druses de taille moyenne (> 20 quand les bords de ces druses sont indistincts ou amorphes ou mous ; ou > 65, si les bords sont distincts, ou nets, ou durs) ou si l'on est en présence d'une atrophie géographique qui ne s'étend pas sous le centre de la macula.

4. on est en présence d'une DMLA avancée en présence d'une atrophie géographique qui s'étend sous le centre de la macula ou de signes de NVC (néovascularisation choroïdienne). Chez les patients atteints de DMLA atrophique avancée, on a constaté que jusqu'à 43 % des yeux progresseront vers la forme exsudative de DMLA dans les 5 ans.

Une échelle de sévérité simplifiée a été proposée par le groupe AREDS. Elle attribue 1 point pour chaque facteur de risque dans chaque œil. Elle définit les facteurs de risque comme étant la présence de grandes druses (supérieures à 125 µm, soit la largeur d'une grande veine à la marge du disque) et d'anomalies au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien (Tableau 2). A des fins cliniques, on peut dire que quand le nombre de facteurs de risque passe de 1 à 4, le risque à 5 ans d'avoir une DMLA avancée, dans au moins un œil, augmente de façon directement proportionnelle, selon

la séquence suivante: 0,5 %, 3,0 %, 12 %, 25 % et 50 %¹² (Tableau 3).

Essais et études cliniques publiés sur la DMLA

Essai multicentrique de rhéophérèse pour la DMLA

(*Multicentre Investigation of Rheopheresis for AMD (MIRA-1)* :

La rhéophérèse est une méthode spécifique d'aphérèse, dans laquelle on élimine du sang que l'on a prélevé du corps d'un patient, certains composants spécifiques, avant de réinjecter ce sang dans l'organisme du patient^{15,16}. Cette méthode utilise des filtres qui permettent d'éliminer l'excédent de macro protéines et de composants gras du sang que l'on a associés à la DMLA. On a émis l'hypothèse selon laquelle ces substances diminuent le flux sanguin, provoquent des lésions au niveau des capillaires et déclenchent le processus dégénératif atrophique. Parmi les facteurs éliminés par la rhéophérèse, on trouve le LDL cholestérol, le fibrinogène et la macroglobuline alpha-2. Théoriquement, après plusieurs séances de rhéophérèse, le sang peut circuler plus facilement, y compris à travers les capillaires les plus fins de l'organisme et l'on croit que cette amélioration de la microcirculation est à même de satisfaire, de manière plus efficace, les besoins en oxygène et en éléments nutritifs des cellules de la macula, leur permettant, ainsi, de mieux fonctionner.

Les résultats préliminaires de l'essai MIRA-1 ont révélé que 28 % des yeux traités, contre 18 % pour le groupe placebo, augmentaient d'au moins de 2 lignes leur acuité visuelle la mieux corrigée (AVMC), à 12 mois et que 12 % contre 0 %, respectivement, l'augmentaient de 3 lignes. Sur l'ensemble des yeux, 8 % contre 18 %, dans les deux sous groupes, ont vu leur AVMC baisser d'au moins deux lignes à 12 mois^{15,16}. Douze mois après la ligne de base, l'analyse de l'essai MIRA-1 n'a pas montré de différence statistiquement significative dans l'évolution moyenne de l'AVMC, dans les ETPRDs, entre le groupe traités et le groupe placebo. Toutefois, une analyse au niveau des sous-groupes permet de penser qu'il existe, dans certains cas, un bénéfice potentiel. Le traitement par la rhéophérèse ne devrait être envisagé que dans le contexte d'une étude randomisée. Basé sur les analyses de sous-groupes de l'essai MIRA-1, un second essai de phase 3 en est au stade de l'élaboration.

Traitement au laser de la forme sèche de la DMLA : L'essai sur la prévention des complications de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (*The Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial*) a vérifié si le traitement au laser pouvait prévenir ou ralentir le développement de la DMLA avec néovascularisation, chez les patients porteurs de grandes druses bilatérales¹⁷. Cette étude multicentrique (22 centres cliniques) a enrôlé 1 052 participants porteurs de 10 grandes druses (supérieures à 125 µm) et dont l'acuité visuelle était de 20 / 40 ou mieux dans chaque œil. Le traitement initial comportait précisément 60 brûlures à peine visibles, appliquées dans une sorte de grille localisée à l'intérieur d'un anneau situé entre 1 500 et 2 500 µm du centre de la fovéa. A 12 mois, les yeux traités, dans lesquels il restait suffisamment de druses, étaient retraités avec 30 brûlures, en ciblant les druses situées entre 1 000 et 2 000 µm du centre de la fovéa. A 24 mois, cette étude a montré que les résultats obtenus au niveau des yeux traités et non traités étaient comparables. A 5 ans, 33 % des yeux traités ou non-traités avaient perdu 2 lignes ou plus d'acuité visuelle. Les résultats obtenus n'ont pas démontré qu'un traitement préventif au laser à l'argon apportait un bénéfice cliniquement significatif, ni qu'il provoquait des effets

nuisibles, sur des yeux porteurs de grandes druses bilatérales¹⁶.

Thermothérapie transpupillaire (TTT) pour le traitement de la forme exsudative de la DMLA :

La TTT a été proposée comme traitement potentiel de la forme humide de la DMLA. La procédure utilise un laser infra rouge à diode de 810 nm pour traiter la membrane néovasculaire choroïdienne (MNVC) subfovéale. Ceci implique que l'irradiation soit faible, que la durée d'exposition soit longue et que le spot soit de grande taille pour pouvoir augmenter progressivement la température des vaisseaux sanguins de la choroïde : l'objectif étant de refermer la MNVC sans provoquer de lésions thermiques au niveau de la rétine sus-jacente. L'essai TTT4NVC a étudié l'efficacité de la TTT par rapport à un placebo sur de petites MNVC subfovéales occultes. Les résultats ont été communiqués en 2004 : ils ont montré que la TTT était non seulement inefficace, mais que 5 % des yeux avaient subi des lésions oculaires à la suite du traitement. Bien que l'on ait signalé quelques succès, la plupart des rapports font état d'une absence de bénéfices ou de différences statistiquement significatives par rapport aux traitements standards ordinaires¹⁸.

L'acétate d'anecortave et la DMLA : L'acétate d'anecortave est une molécule d'acétate de cortisol modifiée, dotée de propriétés angiostatiques, dont on a montré qu'elle était capable d'inhiber la croissance des vaisseaux sanguins dans plusieurs modèles de néo vascularisation oculaires. On a pensé que l'acétate d'anecortave réduisait la synthèse d'enzymes protéolytiques nécessaires à la migration de cellules de l'endothélium vasculaire. Cette molécule, par ailleurs, régule de manière négative l'induction du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (FCEV) et du facteur de croissance 1 de type insulinaire, dans les tissus cible de l'œil. L'acétate d'anecortave conserve son activité anti-inflammatoire⁹. Pour obtenir des concentrations thérapeutiques au sein de l'œil, il faut mettre ce produit en contact direct avec la sclérotique, au dessus de la macula. On administre l'acétate d'anecortave en le déposant dans la partie périoculaire postérieure, juxta-sclérale, à l'aide d'une canule spécialement conçue à cet effet. Les essais cliniques ont montré que l'acétate d'anecortave, en monothérapie, constitue un traitement sûr et efficace de la MNVC subfovéale¹⁹ : on a toutefois montré, dans un essai individualisé, visant à évaluer son efficacité dans le traitement de la MNVC, qui prédomine classiquement dans la forme humide de la DMLA, qu'il était inférieur à la photothérapie dynamique (PTD) à base de vertéporfine.

L'acétate d'anecortave est actuellement en cours d'évaluation, dans une étude randomisée, à double insu, contrôlée contre placebo – l'étude AART (*Anecortve Acetate Risk-Reduction Trial*) – portant sur 2 596 patients à risque élevé de DMLA sèche dans un œil et de DMLA humide dans l'autre œil. Le critère primaire de cette étude consiste à déterminer si ce produit est sûr et efficace pour arrêter l'évolution de la forme sèche vers la forme humide de DMLA, chez les patients à risque¹⁸. L'enrôlement, dans cet essai, a été achevé le 31 janvier 2006 et les résultats préliminaires sont attendus bientôt.

Les essais cliniques et les recherches en cours

- Collyres antioxydants pour traiter l'atrophie géographique dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (*Antioxidant Eye Drops to Treat Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration*) : Cette étude pilote qui inclut jusqu'à 10 participants tolérants aux collyres et atteints d'atrophie géogra-

phique bilatérale, a été conçue pour mettre en évidence les effets de collyres antioxydants, administrés 3 fois par jour, sur l'évolution de la surface de l'atrophie géographique, sur une période de 2 ans. Les participants auront un œil randomisé pour recevoir le collyre et l'autre œil sera simplement observé²⁰.

- Greffe de rétine dans la forme sèche de dégénérescence maculaire liée à l'âge (*Retinal Transplantation for Dry Age-Related Macular Degeneration*) : cette étude clinique a pour objectif de tester la sécurité de la transplantation de tissu rétinien neural et d'épithélium pigmentaire rétinien, d'origine fœtale humaine, dans les yeux de patients humains atteints de DMLA. La transplantation rétinienne en est encore à un stade totalement expérimental²¹.
- Etude de Phase II sur des implants de cellules humaines NTC-201 encapsulées, libérant le facteur neurotrophique ciliaire (FNTC), chez les participants atteints d'une dégradation de l'acuité visuelle et d'une dégénérescence maculaire atrophique (*A Phase II Study of Implants of Encapsulated Human NTC-201 Cells Releasing Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) in Participants with Visual Acuity Impairment Associated with Atrophic Macular Degeneration*) : On a montré que la classe des macro-biomolécules, baptisées « facteurs neurotrophiques » retardait la perte de cellules photoréceptrices au cours de la dégénérescence rétinienne. On a démontré que l'une de ces biomolécules, le FNTC, retardait efficacement la perte de l'acuité visuelle provoquée par la mort de cellules photoréceptrices, sur 13 modèles animaux de dégénérescence rétinienne externe. De plus, le FNTC a franchi les étapes requises dans une étude de sécurité de Phase I chez l'homme : une étude d'efficacité dans la dégénérescence maculaire atrophique est à présent envisagée²².

Luis G. Riveros, M.D. est détenteur d'une bourse de recherche médicale sur la rétine à l'Université de Toronto, au Toronto Western Hospital, au sein du réseau universitaire de santé et au Mount Sinai Hospital.

Michael H. Brent, M.D., FRCSC, est professeur adjoint d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Université de Toronto, et est ophtalmologiste faisant partie du personnel permanent aux services de la rétine, Toronto Western Hospital, UHN et au Mount Sinai Hospital, Toronto.

Références :

1. Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep* 2006;58(3):353-63.
2. de Jong PT. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1474-85.
3. Seddon JM, Chen CA. Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. In: *Retina* 4th Ed; Vol II, Chap 58:1017-27.
4. Brown MM, Brown GC, Stein JD, Roth Z, Campanella J, Beauchamp GR. Age-related macular degeneration: economic burden and value-based medicine analysis. *Can J Ophthalmol* 2005;40(3):277-87.
5. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, Rahmani B, Tielsch JM. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1999;106(6):1049-55.
6. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114(2):253-62.
7. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, et al. Age-Related Eye Disease Study (AREDS) Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No.18. *Arch Ophthalmol* 2005;123(11):1570-4.
8. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119(10):1417-36.
9. Slakter JS. Anecortave acetate for treating or preventing choroidal neovascularization. *Ophthalmol Clin North Am* 2006;19(3):373-80.

10. Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, et al. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114(1):92-8.
11. Varma R, Fraser-Bell S, Tan S, Klein R, Azen SP, the Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology* 2004;111(7):1288-97.
12. Tikellis G, Sun C, Gorin MB, et al. Apolipoprotein E gene and age-related maculopathy in older individuals: the Cardiovascular Health Study. *Arch Ophthalmol* 2007;125(1):68-73.
13. Gorin MB. A clinician's view of the molecular genetics of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2007;125(1):21-9.
14. MacDonald IM. Genetic aspects of age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2005;40(3):288-92.
15. Pulido JS, Sanders D, Klingel R. Rheopheresis for age-related macular degeneration: clinical results and putative mechanism of action. *Can J Ophthalmol* 2005;40(3):332-40.
16. Pulido JS, Multicenter Investigation of Rheopheresis for AMD (MIRA-1) Study Group. Multicenter prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study of rheopheresis to treat nonexudative age-related macular degeneration: interim analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002;100:85-106.
17. Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial Research Group. Laser treatment in patients with bilateral large drusen: the complications of age-related macular degeneration prevention trial. *Ophthalmology* 2006;113(11):1974-86.
18. Myint K, Armbrecht AM, Mon S, Dhillon B. Transpupillary thermotherapy for the treatment of occult CNV in age-related macular degeneration: a prospective randomized controlled pilot study. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84(3): 328-32.
19. D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, et al, the Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate as monotherapy for the treatment of subfoveal lesions in patients with exudative age-related macular degeneration (AMD): interim (month 6) analysis of clinical safety and efficacy. *Retina* 2003;23(1):14-23.
20. OT-551 Antioxidant Eye Drops to Treat Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00306488?order=1>
21. Safety Study in Retinal Transplantation for Dry Age Related Macular Degeneration. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00346060?order=2>
22. A Study of an Encapsulated Cell Technology (ECT) Implant for Patients With Atrophic Macular Degeneration. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00447954?order=1>

Remerciements

Les auteurs désirent remercier la Saul Wagman Family Foundation de son soutien pour la publication des articles du D^r Brent.

Réunion scientifique à venir

10 au 13 novembre 2007

111^e Réunion annuelle de l'American Academy of Ophthalmology

Nouvelle-Orléans, Louisiane

Renseignements : www.aao.org

Le D^r Brent déclare qu'il était consultant pour Novartis Canada et Pfizer Canada. Le D^r Riveros déclare qu'il n'a aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cet article.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement pour *Ophthalmologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse C.P. 310, Succursale H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Ophthalmologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Post-publications #40032303

La version française a été révisée par le professeur Pierre Lachapelle, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Novartis Ophthalmics

© 2007 Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto, seul responsable du contenu de cette publication. Édition : SNELL Communication Médicale Inc. avec la collaboration du Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto. ^{MD}Ophthalmologie – Conférences Scientifiques est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration d'un traitement thérapeutique décrit ou mentionné dans *Ophthalmologie – Conférences Scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements d'ordonnance approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale se consacre à l'avancement de l'éducation médicale continue de niveau supérieur.