

La dégénérescence maculaire liée à l'âge

Age-related macular degeneration

L. Van Bol et F. Rasquin

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Erasme

RESUME

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de cécité légale chez les personnes de plus de 65 ans dans les pays industrialisés. Elle est caractérisée par une atteinte progressive de la macula, provoquant une perte de la vision centrale. On distingue deux formes principales, la forme atrophique et la forme exsudative. De multiples facteurs de risque, tant génétiques qu'environnementaux, ont été incriminés dans l'apparition de cette affection. Suite au vieillissement de la population, la dégénérescence maculaire liée à l'âge est devenue une maladie en pleine expansion dont l'impact social et économique ne cesse de croître. De nombreuses recherches sont menées pour améliorer l'identification et la prise en charge des personnes à risque, ainsi que pour développer de nouvelles possibilités thérapeutiques. Dans cette revue seront évoqués les facteurs de risque liés à la DMLA, les formes cliniques et leur diagnostic ainsi que les différentes options thérapeutiques actuelles et futures.

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 265-70

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of irreversible blindness in industrialized countries in individuals over 65 years of age. It is characterized by a progressive degenerative disorder of the macula, resulting in a loss of the central vision.

There are two forms of AMD, the atrophic and the exudative form. A number of risk factors have been implicated in the onset of this condition. With the ageing of the population, the prevalence of AMD is steadily raising and is leading to a growing social and economical burden. Much research has been conducted to improve the diagnosis and management of people at risk of AMD and to develop new treatments. In this review we will discuss the risk factors associated with AMD, the clinical forms and their diagnosis, as well as the current and future therapeutic options.

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 265-70

Key words : age-related macular degeneration, maculopathy, neovascular complication, VEGF

EPIDEMIOLOGIE

Selon l'O.M.S., la dégénérescence maculaire liée à l'âge est la 3^e cause de cécité dans le monde, après la cataracte et le glaucome (8,7 % contre respectivement 47,9 % et 12,3 %)¹. Les auteurs évaluent à plus de 23 millions le nombre d'individus dans le monde souffrant d'une déficience visuelle sévère liée à la DMLA, entraînant un impact significatif sur la qualité de vie et de lourdes conséquences économiques. On prévoit une augmentation du nombre de cas à 80,44 millions en 2050².

En Grande-Bretagne, on estime que la prévalence globale de la DMLA avancée s'élève à 2,4 % chez les patients de plus de 50 ans, atteignant 4,8 % à partir de 65 ans et 12,2 % au-delà de 80 ans³.

FORMES CLINIQUES

On distingue le stade précoce, dit maculopathie liée à l'âge (MLA), et le stade de DMLA.

- La forme précoce apparaît vers l'âge de 50 ans et est peu symptomatique. Elle représente environ 40 % des cas, et se caractérise par l'apparition de remaniements de l'épithélium pigmentaire et/ou de drüsen⁴. Ceux-ci sont constitués de dépôts extracellulaires localisés entre l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et la membrane de Bruch. Ces anomalies sont néanmoins associées à un risque accru d'évolution vers une DMLA exsudative⁵.
- Dans la DMLA avancée, on décrit deux formes (figures 1, 2 et 3) :
 - La forme atrophique, dite " sèche " (environ 40 % des patients), résulte de l'atrophie progressive de la couche des photorécepteurs et

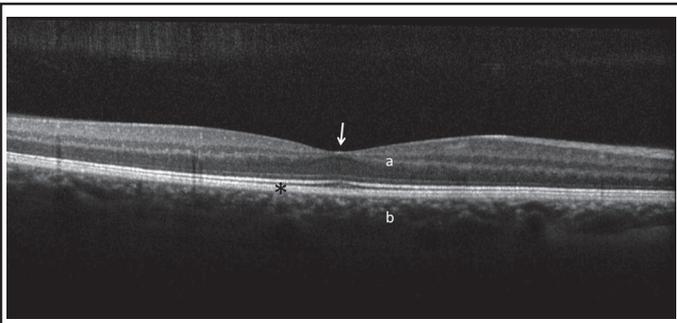


Figure 1 : OCT normal, mettant en évidence une belle dépression fovéolaire (flèche), la rétine neurosensorielle (a), l'EPR (*) et la choroïde (b).



Figure 2 : DMLA atrophique : A) L'OCT révèle un amincissement de la rétine neurosensorielle, une disparition de la couche des photorécepteurs et de l'EPR ainsi qu'une hyper-réflexivité choroïdienne. B) L'autofluorescence montre une plage bien délimitée hypo-autofluorescente au sein de la fovea, correspondant à la perte des cellules de l'EPR.

de l'EPR. Son évolution est généralement lente mais aboutit inévitablement à une confluence des lésions maculaires, se traduisant sur le plan clinique par un scotome central. Elle est ainsi responsable de 5-12 % des baisses d'acuité visuelle sévères rencontrées dans cette pathologie. Dans certains cas, elle peut également se transformer en une forme exsudative.

- La forme exsudative, dite " humide ", est secondaire à l'apparition d'une néovascularisation

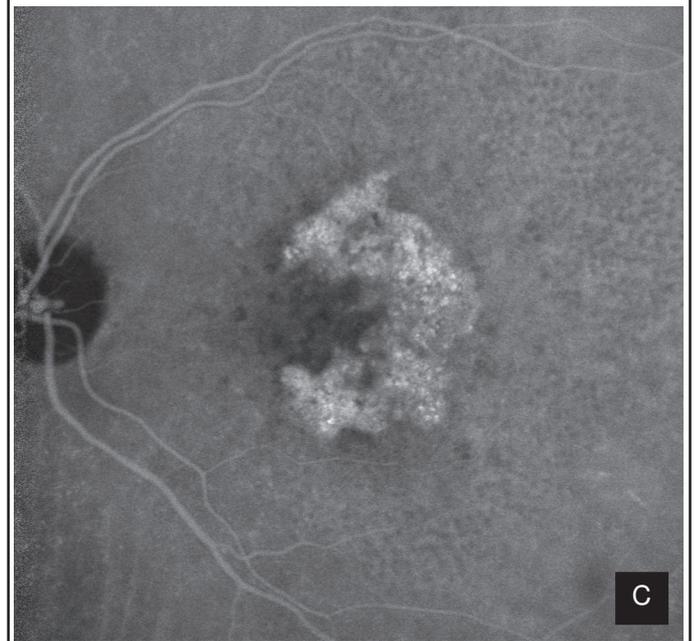
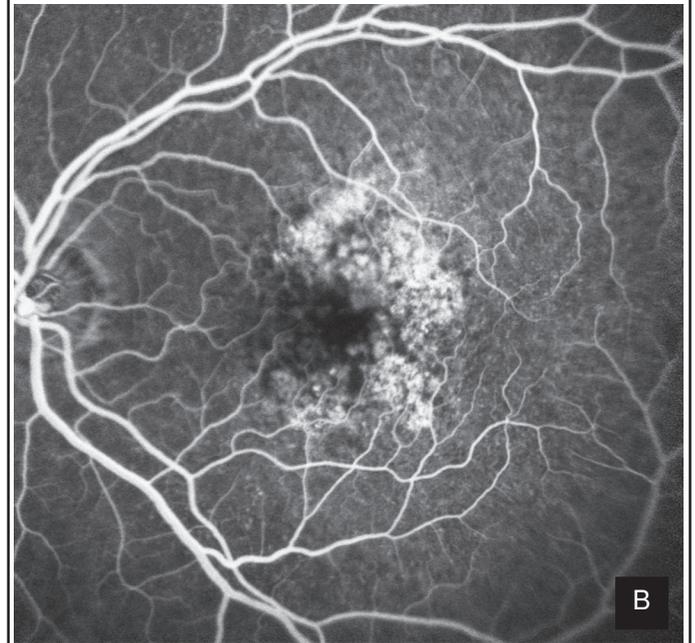
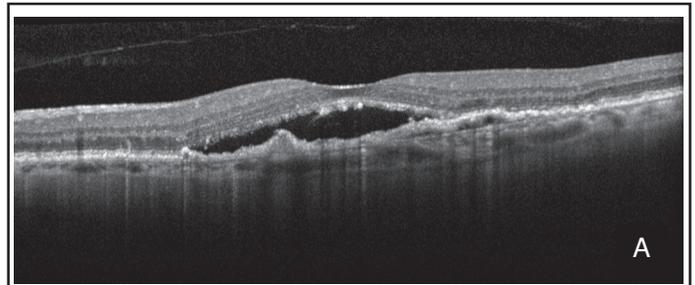


Figure 3 : DMLA exsudative de type occulte : A) L'OCT met en évidence un décollement séreux du neuroépithélium associé à des irrégularités et un épaississement de l'EPR. B) La fluoroangiographie aux temps précoces montre des plages d'hyperfluorescence inhomogènes de source indéterminée. C) L'angiographie au vert d'indocyanine révèle une plaque d'hyperfluorescence bien définie, correspondant à la zone de néovascularisation.

risation au sein de la macula. Celle-ci se développe sous la rétine, à partir de la choroïde. On distingue deux types de néovaisseaux : les néovaisseaux dits " occultes ", situés en arrière de l'épithélium pigmentaire, et les " visibles ",

situés en avant. Ils engendrent l'apparition d'exsudats, d'hémorragies, d'œdème intrarétinien ou de liquide sous la rétine. Cette forme représente 15-20 % des cas mais est responsable d'environ 90 % des déficiences visuelles sévères liées à la DMLA. En effet, l'évolution des formes exsudatives non traitées est généralement rapide, aboutissant à une destruction des photorécepteurs et à un scotome central irréversible.

FACTEURS DE RISQUE

La DMLA est une affection multifactorielle et polygénique. Outre l'âge, de nombreux autres agents ont été incriminés dans la pathogenèse de cette affection. Le tabagisme est l'un des principaux facteurs de risque. On a démontré que le risque de DMLA chez un fumeur est environ multiplié par trois⁶. L'origine européenne se retrouve plus fréquemment dans les formes avancées, malgré une prévalence semblable dans les atteintes précoces⁷. De nombreux facteurs de risque cardiovasculaires, comme l'hypertension, l'hypercholestérolémie et l'obésité favoriseraient également l'apparition de cette affection⁸⁻¹⁰. D'autres éléments comme le sexe féminin, l'exposition aux UV et la coloration claire de l'iris ont été souvent suspectés mais leur association n'a jamais été clairement démontrée. Depuis 10 ans, de nombreux travaux ont démontré que l'hérédité jouait un rôle nettement plus important qu'on ne le pensait auparavant, en particulier dans les formes exsudatives. Les principaux gènes impliqués dans le développement de la DMLA seraient associés à la modulation du système du complément et du transport trans-membranaire. Il semble que la présence d'un terrain génétique particulier augmente la susceptibilité aux facteurs de risque environnementaux. Par conséquent, il est important que les patients ayant des antécédents familiaux de DMLA soient informés de l'ensemble de ces facteurs, afin de pouvoir au mieux adapter leur mode de vie. L'arrêt de la cigarette, le port de lunettes solaires dans des conditions de haute luminosité et des conseils diététiques (comme limiter l'apport en acides gras saturés et favoriser la consommation d'aliments riches en lutéine et zéaxanthine, tels les légumes verts) peuvent réduire le risque de développer la pathologie. A l'avenir, la détection de ces prédispositions génétiques exercera probablement une influence croissante sur la prise en charge de cette affection. En effet, on assiste au développement de nouvelles techniques de dépistage, comme l'identification des polymorphismes à risque à partir d'un simple prélèvement salivaire¹¹. Ceci permettra peut-être un dépistage plus répandu de la DMLA et l'amélioration de la prise en charge des personnes prédisposées.

SYMPTOMES

Au stade précoce, la maladie peut être asymptomatique ou provoquer une baisse d'acuité visuelle progressive et insidieuse de près et de loin,

parallèlement à la progression des lésions maculaires. Dans les formes atrophiques évoluées, le patient se plaindra d'un scotome central absolu, de difficultés à la lecture et d'une diminution de la sensibilité aux contrastes.

La survenue d'une baisse d'acuité visuelle brutale ou de métamorphopsies, c'est-à-dire une impression de déformation des objets (le patient décrira que les lignes droites lui semblent ondulées), évoquera le développement d'une forme exsudative. En effet, ces symptômes sont généralement liés à l'apparition de néovaisseaux choroïdiens, responsables d'une accumulation de liquide ou des hémorragies au niveau de la macula. Un patient présentant ce type de plaintes devrait donc rapidement consulter un ophtalmologue afin d'initier, si nécessaire, un traitement le plus tôt possible.

DIAGNOSTIC

Examen clinique

Un examen ophtalmologique de dépistage commence toujours par une mesure de l'acuité visuelle de loin et de près avec une correction optimale. Le test de la grille d'Amsler (figure 4), réalisé en vision monoculaire, permet de mettre en évidence la présence de métamorphopsies ou de scotomes. L'examen du segment antérieur de l'œil à la lampe à fente est indispensable pour exclure une autre cause de baisse visuelle, comme une pathologie cornéenne ou une cataracte. La clé du diagnostic repose sur l'examen du fond d'œil après dilatation pupillaire. En effet, la découverte de drüsen et de zones d'hyper- ou d'hypopigmentation au niveau maculaire doit faire suspecter une maculopathie liée à l'âge. En revanche, la présence d'hémorragies, d'œdème et d'exsudats révèle souvent la présence d'une forme exsudative. Dans la forme atrophique, on observe des plages d'atrophie de l'épithélium pigmentaire de taille variable.

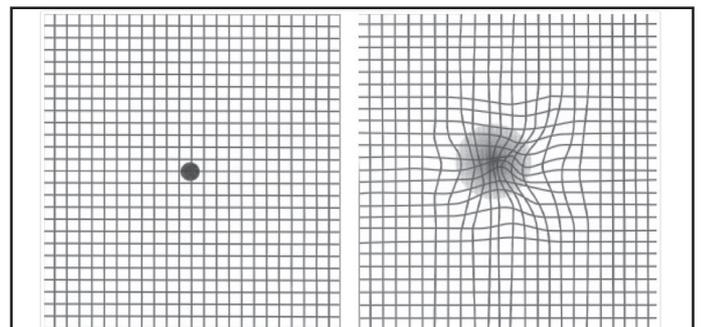


Figure 4 : Grille d'Amsler. A gauche, test normal. A droite, présence de métamorphopsies et d'un scotome central.

Photographies du fond d'œil

Régulièrement réalisées en consultation, elles sont un moyen simple et non invasif pour assurer le suivi des lésions et constater leur éventuelle progression.

Angiographie

Elle consiste à injecter un colorant par voie intraveineuse. Elle est indispensable pour préciser la nature des lésions au moment du diagnostic, pour aider à exclure les diagnostics différentiels ainsi que pour détecter l'apparition de complications. Elle a peu d'effets secondaires mais peut être responsable de réactions allergiques pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique (< 1 % des cas).

Selon le type de colorant, on distingue deux types d'angiographies :

- L'angiographie à la fluorescéine explore la vascularisation rétinienne. Dans le cadre de la DMLA, elle peut révéler certaines lésions comme des néovaisseaux sous-rétiniens de type visible, et suggérer la présence de néovaisseaux occultes, d'anastomoses chorio-rétiniennes ou des lésions polypoïdales.
- L'angiographie au vert d'indocyanine permet de visualiser la circulation choroïdienne grâce à une faible diffusion au travers des vaisseaux choroïdiens et à une longueur d'onde plus grande que la fluorescéine. Elle permettra dans certains cas une meilleure détection des néovaisseaux choroïdiens occultes.

Tomographie par cohérence optique

Largement répandue depuis une dizaine d'années, cette technique non invasive et reproductible se base sur une technique d'interférométrie. Elle permet d'obtenir des coupes transversales de haute qualité de la macula à l'échelle du micron. Elle est très utile en pratique courante pour caractériser les lésions au moment du diagnostic (présence de liquide intra- ou sous-rétinien, décollement séreux rétinien ou de l'épithélium pigmentaire...), suivre la progression de la maladie et évaluer la réponse au traitement anti-angiogénique.

Autofluorescence

Cette technique, non invasive, repose sur les propriétés fluorescentes d'une molécule contenue dans l'épithélium pigmentaire, la lipofuscine. Elle se retrouve en quantité excessive dans de nombreuses pathologies rétinienne, dont certaines formes de DMLA. Elle est également précieuse pour le suivi des patients. En effet, un excès de lipofuscine au sein de l'épithélium pigmentaire peut précéder le développement ou la progression d'une zone d'atrophie.

TRAITEMENT

Compléments alimentaires (forme atrophique et exsudative)

En 2001, une vaste étude nommée AREDS1 (*Age Related Eye Disease Study*) a démontré qu'une supplémentation à base d'antioxydants (vitamine C, E et bêta-carotènes) et de zinc réduisait d'environ 25 %

le risque de progression chez les patients atteints d'une DMLA de stade intermédiaire ou d'une DMLA avancée à au moins un œil. Aucun bénéfice n'a été observé chez les patients sans DMLA ou atteints d'une forme débutante¹². Depuis lors, le bêta-carotène n'est plus administré car, pris à haute dose, il augmente le risque de cancer chez les fumeurs et les anciens fumeurs¹³. Une deuxième étude nommée AREDS2 visait, entre autres, à analyser les bénéfices de l'ajout de luthéine, de zéaxanthine et d'oméga 3 par rapport à la formule de base d'AREDS1. Dans un rapport publié en 2013, elle révélait un effet protecteur de la luthéine et zéaxanthine mais, contre toute attente, pas d'effet significatif de l'ajout d'oméga 3 à la formule initiale¹⁴.

Forme atrophique

Hormis les supplémentations citées précédemment, aucun traitement n'est pour l'instant disponible pour les formes atrophiques. Des aides visuelles comme des appareils grossissants électroniques ou optiques peuvent aider les patients dans leur vie quotidienne. De nombreuses recherches sont menées dans ce domaine et différentes stratégies thérapeutiques sont explorées. Une des approches possibles est de lutter contre l'inflammation, souvent évoquée comme facteur pathogénique important. En effet, l'association entre certains polymorphismes génétiques au sein du système du complément et un risque élevé de développer une DMLA a déjà été démontrée à plusieurs reprises. Des molécules inhibant certaines fractions du complément sont en cours de développement. Une autre méthode serait de limiter la dégradation de l'EPR et des photorécepteurs en interférant avec le cycle visuel. L'étude la plus avancée concerne le fenretinide qui, administré par voie orale, inhibe l'absorption de rétinol toxique pour l'EPR. Les résultats de la phase II de l'étude montrent une réduction significative de la croissance des lésions atrophiques¹⁵. Des facteurs neuroprotecteurs comme le CNTF (*ciliary neurotrophic factor*) pourraient également avoir un effet bénéfique sur la survie des photorécepteurs et de l'EPR. Une étude de phase II chez des patients atteints d'une forme atrophique a montré que le CNTF, libéré en continu via la mise en place d'un implant intra-oculaire, favorise une augmentation de l'épaisseur maculaire et améliore la fonction visuelle¹⁶. Même si prometteuses, ces nouvelles techniques ne sont qu'à un stade expérimental et leur efficacité doit encore être confirmée par des études à grande échelle.

Forme exsudative

On dispose de plusieurs options thérapeutiques en fonction de la localisation et du type de complications néovasculaires.

Traitement médical

Le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) est un facteur de croissance important pour l'angiogenèse. Sécrété en quantité excessive en cas d'hypoxie, il induit

une prolifération de vaisseaux anormaux, dont la perméabilité accrue favorise l'exsudation et les hémorragies. Les anti-VEGF, administrés par voie intravitréenne, constituent le traitement de choix des néovaisseaux juxta- et rétrofovéolaires. Actuellement, deux produits sont remboursés par l'INAMI pour une durée maximale de 3 ans et selon des critères stricts : le ranibizumab (Lucentis®) et l'aflibercept (Eylea®). Un 3^e produit, le bevacizumab (Avastin®), aurait la même efficacité et la même innocuité que les deux autres¹⁷. Remboursé par l'INAMI dans le cadre des cancers colorectaux métastatiques, il n'a pas obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour la DMLA. Beaucoup moins onéreux, il est cependant utilisé " *off-label* " lorsque le patient ne peut bénéficier des injections remboursées.

Thérapie photodynamique (PDT)

Cette méthode est basée sur l'injection intraveineuse d'une substance photosensible, la vertéporfin (Visudyne®), qui est activée après l'illumination des zones à traiter par un laser diode. Cette molécule est préférentiellement absorbée par les cellules à division rapide, comme les cellules endothéliales des tissus néovasculaires. Il en résulte une thrombose préférentielle de ces vaisseaux et des dommages minimes des structures avoisinantes. Le développement des injections intravitréennes d'anti-VEGF a nettement diminué le recours à la PDT en 1^{re} intention. Cette technique combinée aux injections reste cependant indiquée dans les cas d'échecs au traitement par anti-VEGF seuls¹⁸. Généralement, on observe une stabilisation visuelle plutôt qu'une réelle amélioration chez les patients traités et il est nécessaire de répéter plusieurs fois le traitement. Durant les 2 jours suivants, les patients doivent éviter de s'exposer aux sources de lumière de forte intensité et porter des lunettes adaptées.

Traitement par photocoagulation au laser

- Une photocoagulation par laser krypton rouge ou argon vert peut être accomplie dans certaines formes de DMLA avec néovaisseaux visibles ou des lésions polypoïdales¹⁹. Elle entraîne une destruction des couches sensorielles de la rétine et ne peut donc pas être réalisée dans la région fovéolaire. Ce traitement est rarement pratiqué car les néovaisseaux extra-fovéolaires ne représentent qu'une minorité des cas.
- Un traitement périfovéolaire peut être conduit dans les formes avancées de DMLA ne répondant plus à aucun autre traitement. Il n'est indiqué que lorsque l'acuité visuelle est inférieure à 1/20. Il permet d'éviter une progression spatiale des lésions²⁰.

D'autres traitements sont en développement, comme les pièges intra-vitréens à VEGF, les dispositifs à libération prolongée d'anti-VEGF ou encore les thérapies géniques par vecteurs viraux.

CONCLUSION

La dégénérescence liée à l'âge est une maladie complexe et multifactorielle. La croissance et le vieillissement de la population ne font qu'accroître la fréquence de cette affection. Si une détection précoce et un traitement rapide améliorent son pronostic, la modification du style de vie permet également de retarder la progression de la maladie. Dans un futur proche, l'identification de personnes génétiquement prédisposées permettra sans doute une prise en charge personnalisée, en adaptant les rythmes de surveillance ainsi que les schémas thérapeutiques.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D *et al.* : Global data on visual impairment in the year 2002. Bulletin of the World Health Organization 2004 ; 82 : 844-51
2. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meuer S, Huang G : Ten-Year Incidence and Progression of Age-related Maculopathy : The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 2002 ; 109 : 1767-79
3. Smith AF : The growing importance of pharmacoeconomics : the case of age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol 2010 ; 94 : 1116-7
4. Kanski JJ, Bowling B : Clinical Ophthalmology. A systematic approach. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2011
5. Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL : Macular Photocoagulation Study Group. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. Arch Ophthalmol 1990 ; 108 : 1442-7
6. Paetkau ME, Boyd TAS, Grace M *et al.* : Senile disciform macular degeneration and smoking. Can J Ophthalmol 1978 ; 13 : 67-71
7. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, Rahmani B, Tielsch JM : Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration. Ophthalmology 1999 ; 106 : 1049-55
8. Klein R, Klein BE, Tomany SC *et al.* : The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy : the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 2003 ; 110 : 1273-80
9. Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ : Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy : the Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol 1998 ; 116 : 583-7
10. Howard KP, Klein BE, Lee KE, Klein R : Measures of body shape and adiposity as related to incidence of age-related eye diseases : observations from the Beaver Dam Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014 ; 55 : 2592-8
11. Zanke B, Hawkwyn S, Carter R, Chew D : A genetic approach to stratification of risk for age-related macular degeneration. Can J Ophthalmol 2010 ; 45 : 22-7
12. 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 : 1417-36

13. The Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group : The Effect of Vitamin E and Beta Carotene on the Incidence of Lung Cancer and Other Cancers in Male Smokers. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1029-35
14. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group : Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration : the Age-Related Eye Disease Study 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2013 ; 309 : 2005-15
15. Mata NL, Lichter JB, Vogel R, Han Y, Bui TV, Singerman LJ : Investigation of oral fenretinide for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Retina* 2013 ; 33 : 498-507
16. Zhang K, Hopkins JJ, Heier JS *et al.* : Ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 6241-5
17. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G *et al.* : Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration : Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology* 2013 ; 120 : 2300-9
18. Verteporfin rountable 2000 and 2001 participants, treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy study group principal investigators, and verteporfin in photodynamic therapy study group principal investigators : Guidelines for using verteporfin (Visudyn®) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. *Retina* 2002 ; 22 : 6-18
19. Macular photocoagulation study group : Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1994 ; 112 : 500-9
20. Falcone P, Chaudhry NA, Grannum E : Perifoveal laser treatment for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998 ; 29 : 933-4

Correspondance et tirés à part :

L. VAN BOL
Hôpital Erasme
Service d'Ophtalmologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : laure.van.bol@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 30 avril 2014 ; accepté dans sa version définitive le 1^{er} juillet 2014.