



# La dégénérescence maculaire : augmenter l'accès aux traitements par la collaboration interprofessionnelle.

Par Docteur Jean Daniel Arbour, md FRCSC

La dégénérescence maculaire liée à l'âge, ou DMLA, est la première cause de perte importante de vision chez les individus âgés de 65 ans et plus au sein des pays industrialisés [1]. Le vieillissement de la population fera vraisemblablement tripler le nombre de cas de DMLA au cours des 25 prochaines années [1]. La DMLA se développe d'abord par la forme sèche, et peut évoluer vers la forme exsudative chez une minorité de patients (10 à 20%). Cette dernière forme, bien que moins fréquente, est responsable de 90% des cas de perte de vision importante due à la DMLA [2]. Les conséquences de la DMLA sont néfastes autant pour le patient atteint que pour ses proches, et la société en général. L'augmentation du risque d'accidents [3], la perte d'autonomie et la dépression reliées à la DMLA [4] engendrent des coûts directs en services de santé et services sociaux [5], et indirects par une baisse de productivité à la fois de l'individu atteint et de son entourage. Bien que des progrès importants aient été réalisés au niveau thérapeutique au cours de la dernière décennie, la DMLA demeure une préoccupation majeure pour les professionnels de la santé visuelle et leurs patients. Il a été démontré que la rapidité d'intervention est cruciale pour limiter la perte de vision lors du passage de la forme sèche à la forme exsudative [6]. L'augmentation du nombre de patients à traiter dans un contexte de ressources thérapeutiques limitées oriente les intervenants vers une plus grande collaboration interprofessionnelle afin de faciliter l'accès des patients au professionnel approprié à leurs besoins précis.

## Facteurs de risque

La DMLA touche habituellement les gens plus âgés, surtout après 65 ans. Beaucoup plus rarement des personnes plus jeunes sont atteintes et, en âge précoce, il faut surtout éviter de confondre la DMLA avec plusieurs autres maladies maculaires comme les dystrophies (en particulier la butterfly, la pseudovitelliforme, la choroïdienne centrale aréolaire et les drusens familiaux), la maladie de Stargardt, la maladie de Best, la dégénérescence myopique, etc. Les facteurs de risque sont : l'âge avant tout, avec une augmentation drastique de l'incidence de la maladie après 70 ans, puis plusieurs facteurs tels que l'hérédité (membres de la famille atteints), le tabagisme (fumer augmente de deux à trois fois le risque de développer la DMLA) [7-9], la couleur des yeux (les yeux pâles sont plus souvent atteints), les maladies athérosclérotiques [10], l'obésité [11] et une

alimentation pauvre en fruits et légumes [12]. L'exposition accrue au soleil est plus que controversée comme facteur de risque actuellement.

## Étiologie de la DMLA

Jusqu'à ce jour on ne connaît pas encore la cause exacte de l'apparition de la DMLA. Les facteurs de risque énumérés précédemment orientent les nombreuses recherches sur la maladie. La DMLA a probablement toujours existé, mais il ne faut pas oublier qu'il n'y a pas si longtemps, la survie moyenne des hommes et des femmes était beaucoup plus courte et que les moyens de détection et de diagnostic ont évolué de façon importante depuis les dernières décennies permettant maintenant d'identifier et de traiter la DMLA, c'est pourquoi on en parle beaucoup plus maintenant. Plusieurs recherches sont en cours pour déterminer les causes potentielles de l'apparition de la DMLA impliquant en association ou isolément des mécanismes génétiques, inflammatoires et vasculaires.

## Quelle est l'évolution de la DMLA?

La DMLA se présente sous deux formes, la forme sèche et la forme humide. La maladie débute avec la forme sèche qui est la plus fréquente et touche 1 à 2% des gens de 60 à 64 ans, et 25% des gens de 80 ans. La forme humide est beaucoup moins fréquente et touche moins de 1% des gens de 60 ans, mais jusqu'à 10% des gens de 80 ans et plus.

La DMLA provient d'une détérioration des cellules de l'épithélium pigmentaire (EPR). L'EPR cessant graduellement de fonctionner normalement produit des dépôts sous la rétine, les drusens. Ces drusens sont, avec les changements au niveau de l'EPR, les premiers signes de la DMLA sèche, et sont détectables à l'examen rétinien. Comme l'EPR est essentiel au métabolisme des photorécepteurs ceux-ci se dégradent secondairement. Les drusens causent souvent une déformation à la grille de AMSLER sans qu'il y ait exsudation, d'où l'importance d'un bon examen à la lampe-à-fente pour éliminer la présence d'un épaissement rétinien ou d'exsudats. Comme il est normal de percevoir de rares drusens chez la personne âgée avec une excellente vision, il faut éviter de parler de DMLA chez ces patients étant donné le risque minime de progression chez plusieurs, les suivre régulièrement et les aviser ultérieurement s'il y a effectivement progression vers une DMLA significative.

Chez plus de 85% des patients atteints de DMLA, celle-ci demeurera toujours sèche, et il pourra y avoir une détérioration plus ou moins importante de la vision centrale, mais presque toujours très lente et graduelle, et permettra au patient de mener une vie pratiquement normale, de telle sorte que de nos jours, parler de cécité inévitable chez tous les patients avec DMLA est maintenant complètement dépassé. Chez environ 1% des patients atteints de DMLA sèche, celle-ci peut être très marquée et provoquer une cécité légale. Ces patients bénéficient énormément des aides visuelles adéquates.

Chez 15% des patients atteints de DMLA, la DMLA sèche se transformera en DMLA exsudative. Il y aura production de néovaisseaux, d'abord sous-rétiniens puis intra-rétiniens, avec exsudation et/ou hémorragies, entraînant une perte de vision rapide en quelques jours à quelques semaines. Plusieurs présentations sont possibles, allant de la simple exsudation sans hémorragie, avec épaissement rétinien localisé discret, à l'hémorragie vitrénienne complète résultant le plus souvent d'une rupture au niveau de l'EPR. L'acuité visuelle sera affectée très rapidement et le patient verra une tache dans sa vision centrale, avec souvent déformation des lignes droites qui apparaissent croches. Cette baisse de vision, encore une fois, se produit en quelques jours à quelques semaines, et il est relativement peu fréquent que le patient ne s'en aperçoive pas. Une baisse de vision asymptomatique, avec un intervalle de six mois, voire un an entre deux examens, ne signifie pas nécessairement que l'on a affaire à une DMLA humide et on doit s'assurer de la présence de signes d'exsudation avant d'envoyer le patient en urgence en ophtalmologie.

## Les traitements

### *DMLA sèche*

Il n'y a pas de traitement reconnu pour la DMLA sèche, sauf en prévention chez les patients à haut risque de développer une DMLA humide. Pour ces patients à haut risque, l'étude AREDS [13] a clairement démontré que certains suppléments vitaminiques ont un effet bénéfique en diminuant le risque de baisse de vision importante. L'étude a aussi démontré l'inutilité de prendre des suppléments, pour le patient normal ou avec une DMLA sèche minime (groupes 1 et 2, tableau AREDS). Il est donc avisé de ne pas recommander à tous les patients de prendre des doses importantes de suppléments vitaminiques dans le but de ne pas développer la DMLA, puisque la littérature actuelle ne le supporte aucunement. Quant aux suppléments de lutéine et/ou d'oméga-3, la réponse viendra avec les résultats de l'étude AREDS II, bien que les compagnies pharmaceutiques aient déjà emboîté le pas dans ce sens. D'autre part il est très important pour le professionnel de la santé visuelle d'inculquer aux patients l'association entre le

tabagisme et le risque accru de DMLA, et aussi le risque augmenté de perte de vision importante due à la DMLA. Par ailleurs rappelons l'association entre certains suppléments vitaminiques et le risque de cancer du poumon chez les fumeurs.

### *DMLA humide*

Les traitements reconnus pour la DMLA humide sont: le laser photocoagulateur, la thérapie photodynamique (avec laser non-photocoagulateur), et les anti-angiogéniques. Alors que l'étude MPS, ou Macular Photocoagulation Study [14] avait démontré l'efficacité du laser photocoagulateur dans la diminution de perte de vision sévère chez les patients avec DMLA, les hauts taux d'échecs des traitements et de récives de néovascularisation choroïdienne (NVC) ont poussé les recherches vers la thérapie photodynamique (TPD) à la vertéporphine (VisudyneMD). Les essais cliniques sur la TPD ont démontré l'efficacité de cette dernière pour freiner l'évolution de la maladie et réduire la perte de vision lorsque comparée au placebo [15]. Dès le début des années 2000 jusqu'à la fin 2005, la TPD a été le traitement standard pour la DMLA humide avec NVC à prédominance classique, tel que déterminé par angiographie rétinienne fluorescéinique. Cependant il faut bien réaliser que de très nombreux patients traités avec la TPD voyaient leur acuité visuelle diminuer continuellement, même si cette baisse était moins importante qu'en absence de traitement. Fort heureusement la recherche a permis le développement de médicaments beaucoup plus performants, les anti-angiogéniques, dont le premier représentant à être approuvé fut le pegaptanib (MacugenMD) vers le milieu de 2005. L'avantage de cet anti-angiogénique était qu'il permettait de traiter toutes les formes de NVC, même occultes et minimalement classiques, contrairement à la thérapie photodynamique. Le moins que l'on puisse dire c'est que le pegaptanib a eu une courte vie en pratique car immédiatement après sa lancée sur le marché pharmaceutique, les résultats préliminaires (spectaculaires) des études sur le ranibizumab (LucentisMD) ont été dévoilés, et peu de temps après, lors d'un congrès de rétine à Montréal, des présentateurs ont rapporté des petits essais cliniques réalisés avec le bevacizumab (AvastinMD), la molécule mère du ranibizumab. Contrairement au pegaptanib qui ne cible que le sous-type 165 de la famille des facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), le bevacizumab (anticorps complet) et le ranibizumab (1/3 de l'anticorps complet) lient les cinq sous-types du VEGF. La supériorité du ranibizumab sur le pegaptanib a été démontrée cliniquement par deux principales études : ANCHOR et MARINA. Pour la première fois, avec un traitement intra-vitréen répété aux mois, on arrivait à non seulement stopper l'évolution de la DMLA humide mais bien à améliorer significativement l'acuité visuelle des patients contrairement au

pegaptanib, à la TPD ou au placebo. De plus, pour plus de 90% des patients, l'acuité visuelle était au moins préservée, et pour une grande partie d'entre eux elle s'améliorait même de trois lignes. Enfin, pour 40% des patients traités, la vision était suffisante pour garder leur permis de conduire à deux ans après le début des traitements. Au Québec, à l'heure actuelle, et suite à une récente décision du conseil du médicament, les patients avec DMLA humide secondairement à une NVC de tous types peuvent avoir accès au ranibizumab en autant qu'ils rencontrent certains critères d'acuité visuelle, de grandeur de lésion et d'absence de cicatrisation trop importante au centre de la macula. Il est important de réaliser qu'en pratique au Québec comme ailleurs, et contrairement aux protocoles utilisés dans les études sur le ranibizumab, l'injection intra-vitréenne n'a pas à être répétée nécessairement à tous les mois et après une dose d'induction de trois traitements mensuels, le patient est réévalué régulièrement pour détecter une éventuelle récurrence.

Encore une fois pour les cas réfractaires, lorsque la DMLA humide est cicatrisée, on peut alors utiliser les nombreuses aides visuelles dont le but est d'aider le patient à fonctionner le mieux possible dans son environnement malgré sa basse vision. Notons qu'au Québec les services d'aide et de réadaptation visuelles sont de qualité et d'accessibilité exceptionnelles.

Il va sans dire que le pipeline de la recherche amènera au cours des prochaines années plusieurs molécules intéressantes, mais pas dans un avenir immédiat.

## La campagne de dépistage de mai 2010 au Québec

À l'initiative de l'Association Québécoise de la Dégénérescence Maculaire (AQDM), une campagne de dépistage de la DMLA se déroulera au Québec au mois de mai 2010. Il y a fort à parier que les cliniques optométriques et ophtalmologiques seront très sollicitées par des patients plus ou moins âgés qui viendront se faire examiner.

La très vaste majorité de ces patients n'aura pas de DMLA, ou alors de rares changements dus à l'âge plus qu'à une DMLA. Ces gens devront être rassurés et revus selon les standards. Une minorité aura un diagnostic de DMLA sèche. De ceux-ci, la vaste majorité n'aura pas avantage à prendre des suppléments vitaminiques car à faible risque de perte de vision sévère due à la DMLA (groupes 1 et 2 de l'étude AREDS). Les autres (groupes 3 et 4 de l'étude AREDS) seront avisés de l'avantage de prendre des suppléments et les fumeurs et ex-fumeurs avisés de ne pas prendre de suppléments de bêta carotène (risque accru de cancer du poumon). Tous les patients avec DMLA sèche seront renseignés sur la possibilité de développer une DMLA humide et des traitements possibles le cas échéant. Ils seront revus régulièrement et/ou en urgence s'ils présentent une perte de vision subite avec métamorphopsie nouvelle. Ceux qui auront eu leur traitements et obtenu une stabilisation de leur condition pourront être suivis conjointement.

RÉSUMÉ AREDS		
Catégorie de DMLA	Description	Suppléments vitaminiques
1	Aucun ou 5 à 15 petits drusens (moins de 63um) Pas d'anomalie pigmentaire	NON
2	Anomalies pigmentaires (sans AGC) Ou Petits drusens Ou Au moins un druse moyen (63-125um)	NON
3	Drusens moyens Ou Au moins 1 gros druse (125um et plus) Ou AGNC	OUI
4	Œil contra-latéral avec DMLA sévère (NVC ou AGC)	OUI

AGC: atrophie géographique centrale

AGNC : atrophie géographique non centrale

Idéalement, les optométristes et les ophtalmologistes d'une même région devraient se rencontrer en avril pour discuter des modalités de références de patients nécessitant un traitement (photos de fundi) et pour éviter un encombrement des cliniques médicales par des faux positifs (DMLA sèche, ou humide cicatrisée sans potentiel de récupération) qui réduirait l'accès aux traitements au lieu de le favoriser.

En conclusion, les patients québécois aux prises avec une DMLA tireront un grand avantage à être pris en charge efficacement par le professionnel adapté à leur situation précise et dans un contexte où la collaboration interprofessionnelle est nécessaire.

## Bibliographie

1. Klein, R., B.E. Klein, and K.L. Linton, Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 1992. 99(6): p. 933-43.
2. Hyman, L., Age-related macular degeneration: principles and practice. *Epidemiology of AMD*, ed. N.P. Hampton GR. 1992, New York: Raven Press.
3. Ivers, R.Q., et al., Visual impairment and risk of hip fracture. *Am J Epidemiol*, 2000. 152(7): p. 633-9.
4. Williams, R.A., et al., The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1998. 116(4): p. 514-20.
5. Cruess, A., et al., Burden of illness of neovascular age-related macular degeneration in Canada. *Can J Ophthalmol*, 2007. 42(6): p. 836-43.
6. Blinder, K.J., et al., Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no. 1. *Am J Ophthalmol*, 2003. 136(3): p. 407-18.
7. Thornton, J., et al., Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye (Lond)*, 2005. 19(9): p. 935-44.
8. Seddon, J.M., et al., A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA*, 1996. 276(14): p. 1141-6.
9. Seddon, J.M., S. George, and B. Rosner, Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2006. 124(7): p. 995-1001.
10. Vingerling, J.R., et al., Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*, 1995. 142(4): p. 404-9.
11. Klein, R., et al., Cardiovascular disease, its risk factors and treatment, and age-related macular degeneration: Women's Health Initiative Sight Exam ancillary study. *Am J Ophthalmol*, 2007. 143(3): p. 473-83.
12. Seddon, J.M., et al., Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA*, 1994. 272(18): p. 1413-20.
13. 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): p. 1417-36.
14. Age-related macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study. *Am J Ophthalmol*, 1984. 98(3): p. 376-7.
15. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial--VIP report no. 1. *Ophthalmology*, 2001. 108(5): p. 841-52.