

Leila TRITAR - EL MATRI

INTRODUCTION

La dégénérescence maculaire liée à l'âge ou DMLA est une affection extrêmement fréquente, devenue la première cause de cécité légale (acuité visuelle du meilleur œil inférieur ou égale à 1/20e) dans les pays industrialisés, chez les personnes de plus de 65 ans .

Son incidence est en hausse en Tunisie, en raison du vieillissement de la population et de l'amélioration de la qualité de vie. En France elle est à l'origine de 3000 nouveaux cas de cécité par an. La prévalence de DMLA dans la population générale, est estimée à 8% entre 50-75 ans et à 25% au-delà de 75 ans .

L'affection est souvent bilatérale : l'atteinte d'un œil prédispose à la bilatéralisation dans 42 à 50% des cas à 5 ans. Parmi les précurseurs, on reconnaît comme lésions à haut risque : les drusens séreux (nombre >5 et taille > 63 μ) et la présence de migrations pigmentaires.

Bien que le traitement de référence, soit la photo-coagulation au laser conventionnel (Argon, Krypton), celui-ci n'est pas indiqué dans les cas de néo-vaisseaux rétrofovéolaires occultes ou visibles.

Devant les nombreuses formes cliniques de la DMLA, un véritable arsenal thérapeutique s'est développé ces dernières années : la radiothérapie externe, la thermothérapie transpupillaire, la photothérapie dynamique, la chirurgie des membranes néo-vasculaires.

Parmi ces traitements, il en est un qui a modifié considérablement l'approche thérapeutique des néo-vaisseaux rétrofovéolaires : c'est la photothérapie dynamique ou PDT.

RAPPELS THEORIQUES

La DMLA

Cliniquement on distingue 2 formes dans la DMLA :

- La forme *atrophique* (ou atrophie géographique ou encore atrophie aréolaire) représente 80% des cas. Elle correspond à une disparition localisée des cellules de l'épithélium pigmentaire maculaire associée à la disparition des photorécepteurs sus-jacents et à un certain degré de raréfaction de la chorio-capillaire sous-jacente. Elle peut constituer l'évolution de migrations pigmentaires, de drusens, de décollements de l'épithélium pigmentaire ou plus rarement de néo-vaisseaux choroïdiens. L'évolution des plages atrophiques se fait vers une extension en surface généralement lente et progressive ; entraînant une perte sévère de la vision (en cas de développement d'extension au pigment xanthophylle).

Environ 10 à 20% des patients développent la forme exsudative, responsable dans 90% des cas de perte sévère et irréversible de la vision centrale.

- La forme *exsudative*, bien que moins fréquente (20% des cas), constitue la forme la plus sévère car d'évolution rapide et irréversible. Elle est caractérisée par le développement d'un néovaisseau d'origine choroïdienne qui franchit la membrane de Bruch et se développe soit sous l'épithélium pigmentaire le plus fréquemment, soit sous la rétine sensorielle.

Gass, a classé la progression du néovaisseau choroïdien en 3 stades :

- stade précoce de diffusion
- stade d'involution en cours
- stade involué

Classification des néovaisseaux d'après l'angiographie

L'angiographie fluoresceinique permet, de classer les néovaisseaux choroïdiens (NVC) en néovaisseaux choroïdiens visibles (NVV), néovaisseaux occultes (NVO), les néovaisseaux mixtes (NVM), les décollements vascularisés de l'épithélium pigmentaire (DEP vascularisé), les anastomoses chorioretiniennes.

Les NVC visibles (well-defined) sont souvent visualisés sous forme d'un lacis néovasculaire se développant à partir d'un tronc nourricier. Une diffusion importante du colorant est d'apparition précoce. Elle est en général observée dès les temps précoces artérioveineux et elle est maximale au temps tardif de la séquence.

Les NVC occultes ou mal définis (ill-defined) sont plus fréquents que les NVV et correspondrait à plus de 80% des formes exsudatives, qu'ils soient isolés ou associés à un décollement de l'épithélium pigmentaire. Rarement, on peut voir un lacis vasculaire individualisé dès les temps précoces, rapidement masqué par des diffusions modérées de colorant, et reproduisant aux temps tardifs une hyperfluorescence marécageuse avec pin points. Cependant, on observe le plus souvent, une discrète hypo-fluorescence initiale. L'hyper-fluorescence est d'apparition retardée et à contours imprécis tout au long de la séquence angiographique. Les signes les plus évocateurs de néo-vascularisation choroïdienne occultes sont observés aux temps tardifs : diffusion de colorant d'origine imprécise, petits points hyperfluorescents en têtes d'épingles (pin points), et la fausse épargne du pigment xanthophylle. Les limites du NVO ne peuvent donc pas être précisées sur l'angiographie à la fluoresceine.

L'angiographie infrarouge au vert d'indocyanine (ICG), constitue une aide indispensable au diagnostic des NVO, car elle permet d'identifier la limite du néovaisseau, et de préciser son extension rétrofovéolaire. Une image directe du néovaisseau est parfois obtenue aux temps précoces de la séquence, et ce, d'autant plus que l'examen a été effectué à l'aide d'un ophtalmoscope à balayage laser, qui permet un enregistrement continu de la séquence et une analyse détaillée des temps précoces. Le temps capital de l'examen demeure le temps tardif, effectué 30 à 50 minutes après l'injection du colorant : le néovaisseau choroïdien est alors observé sous la forme d'une hyperfluorescence localisée se détachant sur le fond redevenu sombre. Elle permet de différencier des lésions focales, mesurant moins d'un diamètre papillaire, appelées hot spots ou, à l'inverse, des plages de néo-vaisseaux plus étendus appelés plaques. L'interprétation couplée des deux examens angiographiques (fluoresceïne et vert d'indocyanine) permet donc de réaliser un calque de la lésion néovasculaire, et de préciser la topographie du néovaisseau par rapport au centre de la macula. Malgré ce progrès, les indications thérapeutiques restent encore limitées.

Les néovaisseaux mixtes sont définis comme étant l'association de NVV à des NVO. Des NVV peuvent exister au sein d'une plage de NVO. Si les NVO occupent entre 0 et 50% de l'ensemble de la lésion, on parle de néovaisseaux à prédominance occultes. Si les NVV sont > 50%, on rejoint ainsi le cadre des NVV purs.

Les décollements vascularisés de l'épithélium pigmentaire : (DEP vascularisés)

Correspondraient à un peu plus de 10% des formes exsudatives de la DMLA, et sont généralement associés à une néo-vascularisation choroïdienne occulte.

En angiographie à la fluoresceïne, le DEP est fréquemment hyperfluorescent au stade précoce. L'hyperfluorescence apparaît au temps artérioveineux moyen, elle est croissante en intensité au cours de l'examen. A l'inverse les limites du DEP sont identiques quel que soit le temps de la séquence angiographique. De même le cliché monochromatique en lumière rouge est précieux à la reconnaissance du DEP, et reproduit ses limites avec un gommage des détails choroïdiens dans la zone du DEP. L'angiographie montre fréquemment une encoche ou une protubérance dans laquelle se situe habituellement le néovaisseau choroïdien (DEP vascularisé). Dans d'autres cas, les DEP apparaissent hypofluorescents en leur centre et présentent une hyperfluorescence au niveau de leurs berges (signe de pré déchirure).

L'angiographie au vert d'indocyanine a fortement amélioré les possibilités du diagnostic des DEP vascularisés. Elle a permis de les classer en 3 catégories différentes:

- Les DEP surmontant une néo-vascularisation choroïdienne occulte en plaque.
- Les DEP avec néo-vascularisation adjacente (encoche).

- Les DEP avec anastomose rétino-choroïdienne.

L'évolution d'un DEP se fait rapidement vers la constitution d'une cicatrice disciforme, parfois hâtée par l'apparition d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire. Les signes de pré déchirure sont : la modification de la forme du DEP, l'apparition d'encoches, l'hyperfluorescence des bords. Le signe le plus typique de pré déchirure en angiographie à la fluorescéine serait l'hypofluorescence initiale, contrastant avec une hyperfluorescence croissante des berges du DEP.

D'autres formes sont rares : les néo-vaisseaux choroïdiens juxta papillaires diagnostiqués devant un syndrome maculaire modéré et la présence d'exsudats inter-papillo-maculaires au fond d'œil. Ils peuvent bénéficier de la photocoagulation, quoique certains auteurs proposent l'ablation chirurgicale en cas de petite extension fovéolaire. Les formes hémorragiques avec hématomas sous rétiens représentent la forme la plus sévère de la DMLA. Leur traitement est complexe et controversé, un drainage chirurgical et/ou une injection de gaz expansif.

TRAITEMENTS ACTUELS DE LA DMLA

▪ *Traitements médicaux*

Ils sont proposés le plus souvent dans la prévention des complications néovasculaires du 2^{ème} œil. Différents traitements ont été prescrits : Il s'agit de de supplémentations en vitamines anti-oxydantes (vitamineC, vitamineE, caroténoïdes), supplémentations en oligo-éléments (zinc, sélénium) ou encore produits vasodilatateurs, et vasculo-protecteurs. Une étude récente randomisée (The Age Related Eye Disease Study) a montré qu'une supplémentation à fortes doses en vitamines anti-oxydantes et en zinc diminue de 25% le risque de complication néovasculaire sur le 2^{ème} œil (1^{er} œil compliqué de néovaisseaux, 2^{ème} œil : drusen à risque).

▪ *Les autres traitements de la DMLA*

La photo-coagulation au laser des néovaisseaux de la DMLA constituait le seul traitement dont l'efficacité avait été établie au cours d'études cliniques randomisées (9). Seuls 13 à 26% des patients recrutés (ceux présentant des néovaisseaux visibles extra-fovéaux, juxta-fovéolaires ou rétro-fovéolaires de petite taille et bien délimités, et dont l'acuité visuelle est située au-dessous de 2/10^{ème}) remplissaient les critères d'éligibilité pour le traitement. Cette photocoagulation expose à un risque de perte significative et immédiate de la vision. De plus, environ 50% des patients traités présentaient alors une récurrence des néovaisseaux choroïdiens, observée en général dans les 2 années suivant le traitement, compromettant ainsi les résultats visuels.

Son principal avantage est de préserver la rétine périphérique en limitant l'extension du scotome central, et de permettre une réhabilitation visuelle ultérieure par le moyen de systèmes optiques grossissants, au mieux, d'une rééducation visuelle appropriée. Mais le gros inconvénient est la nécessité de détruire les photorécepteurs en même temps que la membrane néo-vasculaire.

La radiothérapie externe est proposée pour ces propriétés anti-angiogéniques et anti-inflammatoires dans le cadre de des NVO, visant à diminuer les capacités de prolifération des cellules endothéliales néo-vasculaires. Cette technique n'a pas montré une efficacité significative, et génère en outre de nombreuses complications. Cependant, une étude randomisée sur les NVO est toujours en cours.

La chirurgie des membranes néovasculaires a suscité un espoir considérable depuis la première publication de De Juan. Toutefois, ses indications sont de plus en plus restreintes en raison de l'arrachement concomitant de l'épithélium pigmentaire lors de l'exérèse chirurgicale du néo-vaisseau, et compte tenu du développement de thérapie photodynamique.

Deux approches alternatives ont vu le jour au vu des données expérimentales et cliniques, elles sont plutôt proposées pour des membranes rétro-fovéolaires avec perte importante de l'acuité visuelle. L'une a pris le nom de translocation maculaire développée par de Juan en 1996, et concerne essentiellement les membranes néovasculaires de petite surface ou

excentrées, visant à replacer la rétine neurosensorielle maculaire sur un épithélium un sain. L'autre proposée par Mechemer en 1993, et poursuivie par Eckardt consiste à réaliser une chirurgie de rotation sur 360°. Elle est probablement plus efficace dans les formes évoluées, mais le geste opératoire est lourd car il nécessite une chirurgie concomitante des muscles oculomoteurs. Les hématomas maculaires étendus constituent une complication, peu fréquente, mais brutale et sévère d'une DMLA exsudative, nécessitant assez souvent une chirurgie avec injection de gaz associée ou non à une injection d'un activateur de plasminogène (rtPA). Le résultat visuel reste très compromis, malgré une approche chirurgicale.

Enfin, les traitements anti-angiogéniques (interféron alpha-2a, inhibiteurs du VEGF et l'anecortave acétate) sont encore en cours d'évaluation.

La thermothérapie trans-pupillaire ou TTT est un traitement récent, qui s'apparente à la réalisation du laser par thérapie photodynamique, c'est-à-dire l'irradiation par un laser diode d'une surface assez étendue de rétine malade avec des temps longs (1minute). L'objectif est d'obtenir une élévation modérée de la température (+3°C), et de provoquer ainsi la libération de « heat shock protein ».

▪ **La photothérapie dynamique**

La thérapie dynamique a commencé dans les années 70 par l'introduction de l'hématoporphyrine dans le traitement des tumeurs (cancers de la vessie, poumons, cerveau.....), puis elle a trouvé son application dans le traitement des pathologies oculaires en particulier la DMLA en 1995.

- **Mécanisme**

Le colorant actuellement évalué en clinique est un photosensibilisant de deuxième génération, un dérivé monoacide A de la benzoporphyrine (vértéporphine- visudyne). Son administration intraveineuse s'effectue après encapsulation dans des liposomes, constitués de lipides membranaires. Les cellules endothéliales néovasculaires, (lorsqu'elles viennent de proliférer), expriment à leur surface des récepteurs aux lipoprotéines (LDL) en grand nombre. Donc, seules les cellules endothéliales ayant proliféré vont internaliser ces liposomes et contenir la benzoporphyrine. L'irradiation du colorant par la lumière, libère des atomes d'oxygènes et des radicaux libres qui altèrent les acides nucléiques, les lipides et les protéines des membranes mitochondriales, lysosomiales et cellulaires de l'endothélium vasculaire. L'altération de ces cellules entraîne une activation plaquettaire et secondairement, une occlusion, donc une photothrombose des néo-capillaires irradiés.

- **Technique et modalité**

Le traitement comporte 2 étapes :

Injection par voie intraveineuse de la visudyne pendant 10 minutes à la dose de 6 mg/m² de surface corporelle, diluée dans 30 ml de solution glucosée 5%.

Activation de visudyne par la lumière 15 minutes après le début de la perfusion au moyen d'une lumière rouge non thermique (longueur d'onde : 689 ± 3 nm), délivrée par un laser diode à l'aide d'une fibre optique.

A l'intensité lumineuse recommandée (600mW/cm²), quatre vingt trois secondes sont nécessaires pour délivrer la dose lumineuse requise de 50 joules/ cm².

- **Préparation du patient**

Des examens préliminaires sont effectués quelques jours avant le traitement par visudyne : Bilan fonctionnel [AV, ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)]

Angiographie à la fluorescéine

Mesurer le plus grand diamètre linéaire de la lésion en délimitant ses bords, y ajouter 500 µm de part et d'autre pour obtenir la taille du spot laser à délivrer.

Les indications

Elles reposent sur les résultats cliniques de 2 études de phase :

L'étude TAP (Treatment of AMD with Photodynamic therapy) pour la DMLA exsudative .

L'étude VIP (Verteporfin in Photodynamic therapy) pour la Myopie forte .

La visudyne est indiquée dans le cas d'une néovascularisation choroïdienne (NVC) rétrofovéolaire à prédominance visible et ne s'étend pas aux néovaisseaux juxtafovéolaires qui restent une indication de la photocoagulation directe de la membrane au laser.

L'intérêt de la PDT pour le traitement du myope fort a été démontré récemment, cette indication entre dans le cadre d'une extension d'AMM délivrée en juin 2001. Paradoxalement, la thérapie photodynamique n'est pas actuellement remboursée.

Les contre - indications

Les contre - indications à l'utilisation de la benzoporphyrine sont : la porphyrie, l'hypersensibilité à la benzoporphyrine et l'insuffisance hépatique grave (la benzoporphyrine ayant une élimination principalement hépatique).

- Les recommandations après traitement

Après traitement par la visudyne certaines précautions doivent être prises :

Avertir le patient de la nécessité d'éviter l'exposition à la lumière vive pendant les 48 premières heures (soleil, salon de bronzage, halogènes, scialytiques des blocs opératoires ou chez les dentistes, fenêtres exposées au sud ou pare-brise). Cependant, il n'est pas recommandé aux patients de rester dans l'obscurité, la lumière intérieure ambiante étant sans danger et favorisant l'élimination cutanée du produit.

Les éventuelles réactions de photosensibilisation cutanées pouvant apparaître après traitement seront traitées comme des coups de soleil.

Remettre au patient : des lunettes de haute protection spécialement adaptée, un bracelet mentionnant le traitement effectué, une carte patient stipulant le nom et les coordonnées de l'ophtalmologiste traitant, ainsi que le rappel des précautions indispensables.

- Le discours au patient

Il est utile d'effectuer un entretien avec le patient, de préférence en présence de l'entourage pour les personnes malentendantes. La PDT est un acte technique qui nécessite une explication propre, ainsi il est important que les patients aient une notion globale sur leur maladie, ainsi que son pronostic sans et avec traitement.

Les risques du traitement sont variables d'un patient à l'autre. Les résultats ont montré que : environ 4% des patients ont présenté une baisse d'acuité visuelle immédiatement après PDT, elle a été réversible dans 50% des cas. Seulement 2% des patients ont une baisse de vision définitive dans les suites immédiates du traitement. Il convient donc d'avertir le patient, mais également d'expliquer les risques à ne pas traiter.

D'autres patients stabilisent leur vision, mais seront gênés par la densité du scotome.

Dans un certain nombre de cas un retraitement est nécessaire, et n'est donc pas péjoratif (3 séances de traitement en moyenne au cours de la première année).