Dossier

Bilatéralisation dans la DMLA exsudative

Olivier Chevreaud, Oudy Semoun, Rocio Blanco-Garavito

L'atteinte de l'œil controlatéral dans la DMLA néovasculaire est un tournant dans la vie des patients. Connaître son incidence et ses facteurs de risque est fondamental. Un dépistage précoce est utile afin de permettre un traitement optimal. L'amélioration continue de nos pratiques et de la technologie permet d'envisager de meilleurs résultats visuels sur le long terme en ce qui concerne le deuxième œil. Maintenir une meilleure fonction visuelle dans cet œil pourrait améliorer l'autonomie et la qualité de vie de nos patients.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de cécité légale après 50 ans dans les pays industrialisés. La baisse d'acuité visuelle (BAV) est liée à la progression d'une atrophie géographique de l'épithélium pigmentaire (EP) et à la survenue de néovaisseaux choroïdiens (NVC) ou à ses conséquences. L'évolution naturelle est plus rapide et plus sévère dans cette dernière forme.

La présence de NVC liés à la DMLA dans un œil est un facteur de risque majeur de survenue de NVC au niveau de l'œil adelphe. Dès les années 1980, des publications ont mis en avant la fréquence élevée de survenue de NVC au niveau de l'œil controlatéral, événement dont la survenue conduisait en l'absence de traitement à une perte majeure d'autonomie, voire à la cécité légale.

L'avènement des anti-VEGF a récemment remis cette problématique sur le devant de la scène. En effet, cette thérapeutique permet sur le long terme de stabiliser l'acuité visuelle (AV), voire de l'améliorer. Dépister une atteinte exsudative controlatérale est devenu primordial afin d'instaurer le plus précocement possible un traitement et d'optimiser ainsi la fonction visuelle de nos patients.

Epidémiologie

La survenue de NVC au deuxième œil est un événement fréquent. Son incidence annuelle est estimée de 6 à 12 %. Après deux ans de suivi, l'incidence cumulée est de l'ordre de 22 % et de 31 à 37 % après quatre ans [1].

L'intervalle moyen entre l'atteinte du premier et du deuxième œil est d'environ 30 mois dans la littérature. Néanmoins, l'incidence reportée de bilatéralisation est plus importante peu après l'atteinte du premier œil : 14 % la première année contre respectivement 8 % et 9 % les deuxièmes et troisièmes années.

Les facteurs de risque d'une bilatéralisation précoce seraient : un âge avancé (OR = 5 pour un âge supérieur à 80 ans), le sexe (féminin) (OR = 2,6), le tabagisme (OR = 4,4 au delà de 40 paquets/années) et l'obésité (OR = 2,2). Certains polymorphismes des gènes CFI et LPL pourraient également être impliqués, mais pas ceux des gènes ARMS2 ou CFH [2]. Dans l'étude CATT, la présence ou non de polymorphismes génétiques à risque (CFH, ARMS 2, HTRA1 ou C3) ne semble pas, non plus, être un facteur de bilatéralisation néovasculaire.

Au niveau rétinien, pour les Submacular Surgery Trials, la présence de drusen séreux, de plus de 5 drusen, d'une atrophie géographique avec épargne fovéolaire ou d'une hyperpigmentation focale [3] seraient des éléments pouvant favoriser une néovascularisation controlatérale. Par ailleurs, la présence d'un phénotype mixte (atrophique et néovasculaire) au niveau du premier œil favorise la survenue de forme tardive de DMLA en regard du deuxième œil. Ce phénotype mixte étant lui aussi associé à un âge plus avancé, cela peut néanmoins être un facteur confondant. Enfin, un score AREDS élevé au deuxième œil (OR = 1,9 en cas de score de 1 et OR = 3,6 si le score est de 2) et le sexe féminin sont significativement associés à plus de bilatéralisation. Pour rappel, chaque item parmi les suivants : altérations de l'épithélium pigmentaire (AEP), drusen de grande taille à chaque œil, est comptabilisé comme comptant un point dans l'échelle simplifiée de l'AREDS.

De manière surprenante et statistiquement significative, la prise d'une supplémentation orale d'un autre type que celui préconisé par l'AREDS est à l'origine d'un plus haut taux de bilatéralisation (OR = 2,8), sans que l'on puisse toutefois trouver un lien de causalité évident. La prise d'une supplémentation de type AREDS est associée à un OR de 1,7, mais de manière non statistiquement significative. Aucune différence significative n'a été décrite entre

Service d'ophtalmologie, Hôpital intercommunal de Créteil, Université Paris-Est Créteil

les patients traités par ranibizumab ou bévacizumab [4].

Les formes cliniques de NVC peuvent aussi avoir leur importance. La présence d'anastomoses chorio-rétiniennes (ACR) dans un œil est un facteur majeur de survenue de NVC au deuxième œil, puisqu'elle est estimée à 100 % à trois ans. Il est intéressant de noter que la forme clinique en cas de bilatéralisation d'une ACR est quasi exclusivement une ACR.

L'expérience du CHI de Créteil

Une étude rétrospective de notre service, concernant 264 patients consécutifs (183 femmes et 81 hommes), s'est attachée à évaluer l'atteinte de l'œil adelphe [5]. L'âge moyen au moment du diagnostic de NVC lors de l'atteinte du premier œil était de 76,9 ans (±7,6 ans).

Des NVC sont survenus au niveau de l'œil controlatéral chez 28,4 % des patients (75/264) au cours du suivi, avec un temps moyen de bilatéralisation de 30,3 mois (entre 6 et 145 mois). La médiane de l'intervalle de temps entre l'atteinte du premier et du deuxième œil a été de 23 mois (*figure 1*).

Nous avons aussi évalué des altérations rétiniennes connues et décrites dans la littérature pouvant prédisposer ou non à l'atteinte de l'œil adelphe lors du diagnostic de NVC au premier œil. De manière statistiquement significative, la présence d'altérations de l'EP (risque relatif (RR) = 1,95 [1,21-3,16], p = 0,006), de drusen séreux (RR = 3,78 [1,8-7,9], p = 0,0004) ou de pseudo-drusen réticulés (RR = 1,96 [1,23-3,13], p = 0,005) dans l'œil adelphe augmente son risque de néovascularisation.

Ces critères sont aisément identifiables et permettent au clinicien de reconnaître facilement les patients les plus à risque d'atteinte de l'œil adelphe, d'adapter la prise en charge et de proposer une surveillance rapprochée si besoin.

Notre étude a mis en évidence une différence statistiquement significative de moyenne de l'acuité au moment du diagnostic entre le premier œil atteint (LogMAR 0,68 ±0,41 ; équivalent Snellen 20/96) et le deuxième œil atteint (LogMAR 0,36 ±0,29 ; équivalent Snellen 20/46) (p < 0,0001). Chez les patients ayant développé des NVC au deuxième œil, 21,5 % étaient asymptomatiques et 36,9 % avaient une acuité strictement supérieure à 0,3 logMAR (équivalent Snellen 20/40) lors du diagnostic du deuxième œil, alors que pour le premier œil, aucun n'était asymptomatique (p < 0,0001) et 16, 9 % avaient une AV initiale > 20/40 (p < 0,0001).

Étant donné le taux élevé de bilatéralisation dans la DMLA néovasculaire, nous réalisons de manière systématique dans le service un examen complet des deux yeux incluant meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC), examen du fond d'œil et tomographie par cohérence optique en spectral domain lors de chaque consultation de suivi. Ce protocole nous a permis de diagnostiquer des NVC de l'œil adelphe avec une meilleure fonction visuelle, voire des atteintes asymptomatiques (*figures 2 et 3*). Ces

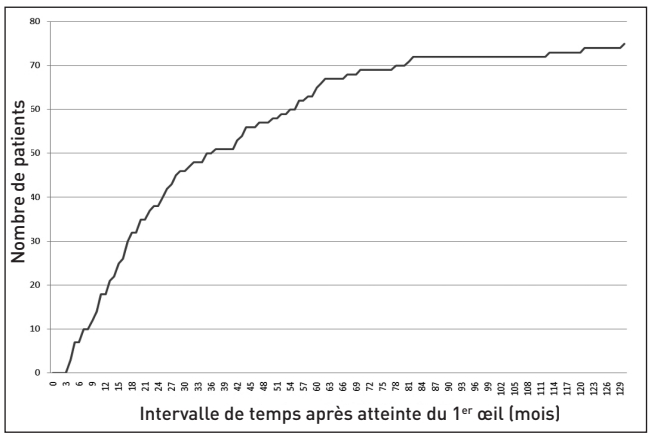

Figure 1. *Courbe de Kaplan-Meier de l'incidence cumulée de l'atteinte néovasculaire de l'œil adelphe au cours du temps dans l'étude du service d'ophtalmologie du CHI de Créteil [5].*

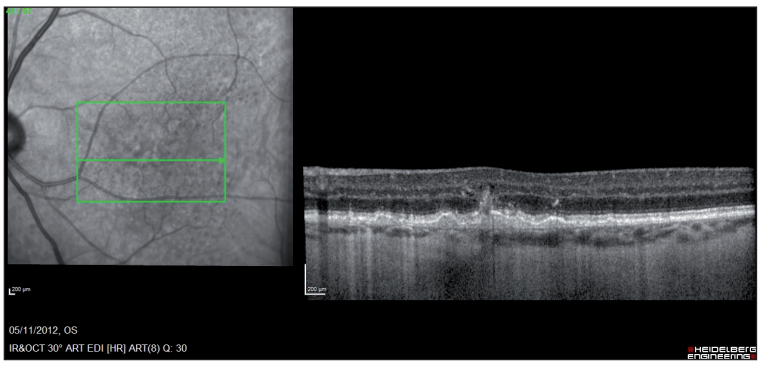

Figure 2. *Coupe SD-OCT d'une anastomose chorio-rétinienne débutante (stade 2) chez une patiente asymptomatique dont la MAVC est de 20/20 au moment du diagnostic.*

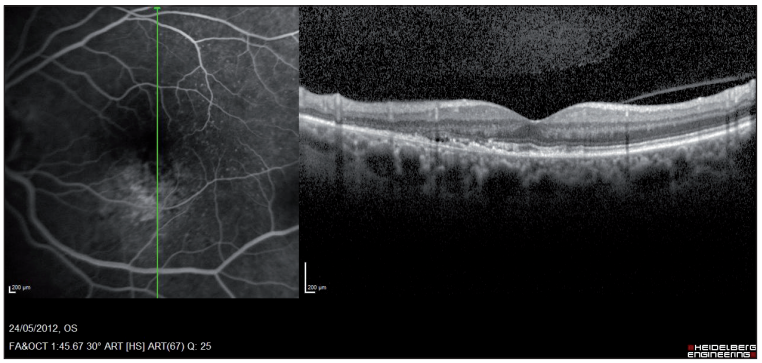

Figure 3. *Coupe SD-OCT d'un NVC occulte chez une patiente asymptomatique dont la MAVC est de 20/25 au moment du diagnostic.*

résultats sont basés sur un schéma de suivi en PRN, mais la même logique peut s'appliquer pour tout protocole de suivi impliquant des examens fréquents et réguliers des deux yeux.

Quels enjeux ?

Les anti-VEGF ont très nettement amélioré le pronostic visuel des patients atteints de DMLA néovasculaire. Le pronostic visuel dépend étroitement des délais de traitement. Cela souligne l'importance d'une détection précoce, en sachant que l'auto-surveillance du patient par grille d'Amsler n'a pas une sensibilité suffisante dans la majorité des cas.

De nombreux éléments expliquent la détection plus précoce de l'atteinte controlatérale. Premièrement, les patients connaissent bien les symptômes de la DMLA exsudative pour les avoir expérimenté au premier œil. Ils sont généralement sensibilisés à l'auto-surveillance et la nécessité de consulter en urgence dans un service approprié dès que possible. Deuxièmement, ils ont appris à mieux se repérer dans le système de santé, connaissent les centres de référence et d'urgence, et sont donc plus à même d'obtenir des soins précocement. Troisièmement, un schéma de suivi en PRN (ou tout autre schéma de suivi fréquent) permet des examens réguliers bilatéraux et une détection parfois très précoce des NVC débutants [6]. L'inconvénient majeur de ce suivi régulier est le coût économique et l'impact en temps médical et en qualité de vie du patient qui y sont associés. Ces surcoûts sont très largement compensés par la possibilité d'une meilleure vision à terme. Notons qu'un diagnostic précoce n'a de sens que si le délai de traitement est également le plus court possible.

L'appareil Foresee Home constitue une avancée récente dans la détection précoce et à domicile de NVC liés à la DMLA (*figure 4*). Il est recommandé chez les patients à haut risque de NVC, soit atteints d'une DMLA intermédiaire bilatérale, soit atteints de NVC sur un œil. Il évalue la capacité du patient à discriminer dans son champ visuel central une très faible variation spatiale entre plusieurs stimuli visuels (principe d'hyperacuité). Il teste 500 points trois à cinq fois au niveau des 14 degrés centraux. L'examen dure environ trois minutes par œil et doit être réalisé si possible au moins deux fois par semaine. Les résultats sont envoyés à un centre de télésurveillance et le patient est convoqué si besoin pour la réalisation d'un examen ophtalmologique complet. Il est nécessaire de réaliser un étalonnage pour chaque patient avant l'utilisation à domicile. Bien que d'un usage non adapté pour tous les patients (une MAVC > 20/60 est requise ainsi que la capacité du patient à réaliser l'examen), celui-ci a néanmoins montré son efficacité dans un dépistage précoce de la survenue de NVC. Une étude portant sur 763 patients retrouve une perte moyenne de 4 lettres par rapport à la MAVC initiale dans le bras Foresee Home contre 9 lettres dans le bras soins standard (p = 0,021), d'où une meilleure AV lors du diagnostic de NVC dans le bras Foresee Home [7].

Figure 4. *Photographie du ForeSee Home.*

Bibliographie

1. Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol. 1993;111(9):1189-99.

2. Lechanteur YT, van de Ven JP, Smailhodzic D *et al.* Genetic, behavioral, and sociodemographic risk factors for second eye progression in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(9):5846-52.

3. Submacular Surgery Trials Research Group, Solomon SD, Jefferys JL, Hawkins BS, Bressler NM. Incident choroidal neovascularization in fellow eyes of patients with unilateral subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: SST report No. 20 from the Submacular Surgery Trials Research Group. Arch Ophthalmol. 2007;125(10):1323-30.

4. Maguire MG, Daniel E, Shah AR *et al.* Incidence of choroidal neovascularization in the fellow eye in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. Ophthalmology. 2013;120(10):2035-41.

5. Chevreaud O, Blanco-Garavito R, Querques G *et al.* ARVO abstract C0058 2014.

6. Lichtinger A, Caraza M, Galbinur T, Chowers I. Factors associated with early detection of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration in the clinic setting. Isr Med Assoc J. 2012;14(6):363-6.

7. AREDS2-HOME Study Research Group, Chew EY, Clemons TE, Bressler SB *et al.* Randomized trial of a home monitoring system for early detection of choroidal neovascularization home monitoring of the eye (HOME) study. Ophthalmology. 2014;121(2):535-44.