



La dégénérescence maculaire liée à l'âge de forme atrophique

Christophe Panthier, Franck Lalloum

La DMLA atrophique est une pathologie d'évolution lente, avec une épargne fovéolaire le plus souvent tardive, permettant au patient de conserver une certaine autonomie, mais irréversible pour laquelle il n'existe pas aujourd'hui de thérapie. De nouveaux traitements sont cependant à l'essai.

La DMLA atrophique atteint 1 % de la population au delà de l'âge de 60 ans et jusqu'à 3,5 % des personnes âgées de plus de 75 ans. Elle représente environ un tiers des cas de DMLA. Il s'agit d'une maladie le plus souvent bilatérale. Les facteurs de risque environnementaux retrouvés sont le tabagisme supérieur à 10 paquets-années (OR : 1,82) et un indice de masse corporelle élevé (OR : 1,93).

Définition

Elle est l'une des évolutions naturelles possibles de la maculopathie liée à l'âge qui se caractérise par l'apparition d'altération de l'épithélium pigmentaire (EP) et de drusen. La DMLA atrophique se définit par l'apparition de plages d'atrophie de l'EP secondaire, le plus souvent à la régression des drusens séreux confluents, plus rarement à l'involution de néovaisseaux occultes.

Il s'agit d'une dégénérescence progressive par apoptose des cellules de l'EP. À cette atteinte initiale de l'EP va s'associer une altération, puis une oblitération de la choriocapillaire sous-jacente, entraînant la mort des photorécepteurs dans les zones d'atrophie. L'évolution se fait alors vers l'extension progressive des plages d'atrophie. Lors de la mort cellulaire des photorécepteurs, il y a libération de lipofuscine, produit de la dégradation incomplète des articles externes des photorécepteurs. Elle est phagocytée par l'EP. Or l'autofluorescence (longueur d'onde 488 nm) utilise principalement la lipofuscine comme signal. Dans la forme atrophique, il y a donc une diminution de la concentration en lipofuscine dans les zones

d'atrophie qui se traduit par un hypo-autosignal en autofluorescence.

Signes cliniques et paracliniques

Les symptômes sont d'apparition très progressive, sur plusieurs mois ou années. Ils correspondent le plus souvent à une baisse de l'acuité visuelle centrale, surtout à la lecture, avec nécessité d'un éclairage plus important, parfois à des scotomes paracentraux plus ou moins ressentis par les patients.

Les lésions sont parafovéolaires au stade initial de la maladie et l'acuité visuelle est conservée. L'atrophie va s'élargir progressivement et les plages d'atrophie vont confluer jusqu'à présenter une lésion en « fer à cheval » puis en anneau. L'évolution est lente et l'atteinte fovéolaire tardive. Une atrophie péripapillaire est souvent observée dans les yeux présentant une atrophie géographique. Sa prévalence est élevée, comparée à des groupes contrôles du même âge.

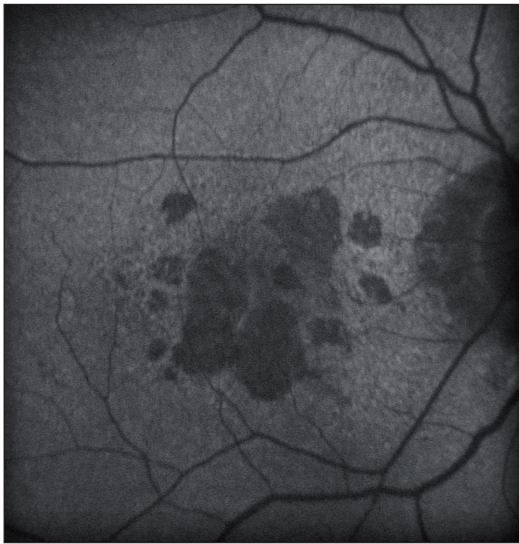
Le fond d'œil et le cliché couleur retrouvent une atrophie de l'EP avec une visualisation anormale des vaisseaux choroïdiens. Le cliché en lumière verte recherche la présence d'hémorragie. Le cliché en lumière rouge précise l'étendue et les limites de la zone d'atrophie de l'EP. Le cliché en lumière bleue permet d'apprécier la quantité de pigment xanthophylle. Le cliché en autofluorescence retrouve une hypo-autofluorescence dessinant les contours de la plage atrophique (figure 1). L'OCT met en évidence une hyper-réflexivité dans l'aire des plages d'atrophie en arrière de l'EP avec une disparition de la ligne des photorécepteurs, voire une atrophie plus globale des couches externes (figure 2). L'OCT permet également de voir des signes de néovascularisation choroïdienne pouvant compliquer la maladie (hyper-réflexivité en avant de l'EP, décollement de l'EP, décollement séreux rétinien). L'angiographie à la fluorescéine précise le degré d'atrophie

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

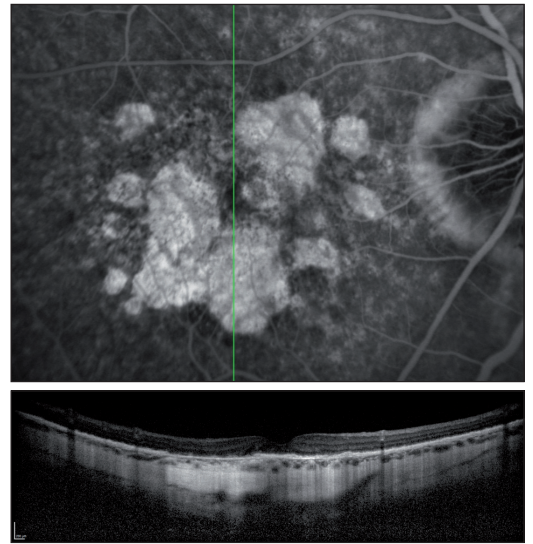
Service d'ophtalmologie du Pr Souied, Hôpital Intercommunal de Créteil.

Dossier



◀ **Figure 1.** Image en auto-fluorescence centrée sur la macula. On voit l'hypoauto-fluorescence physiologique des vaisseaux rétinien et de la papille. En revanche, on distingue l'hypoauto-fluorescence pathologique des zones d'atrophie maculaire et péripapillaire.

▶ **Figure 2.** Coupe d'OCT verticale passant par la macula. On observe l'hyper-réflexivité postérieure au niveau de la choroïde caractéristique de l'atrophie de l'épithélium pigmentaire. À noter, l'existence d'un trou maculaire chez ce patient.



de la choriocapillaire aux temps précoces. Une hyper-fluorescence croissante est retrouvée aux temps moyens et tardifs de la séquence sur toute l'aire d'atrophie de l'EP. Une angiographie au vert d'indocyanine permet de faire le bilan en cas de doute sur une néovascularisation choroïdienne.

Évolution et complications

La forme atrophique de la DMLA se caractérise par une évolution lente de la maladie.

La principale complication est l'extension de l'atrophie. Le pronostic visuel est directement lié à l'atteinte fovéolaire. Il dépend donc de la localisation de l'atrophie, de sa distance à la fovéa et de la vitesse d'extension de l'atrophie. Dans les grandes études d'histoire naturelle de la DMLA atrophique, cette vitesse est estimée entre 1,6 et 2,5 mm² par an. L'acuité visuelle est longtemps conservée et ne sera altérée seulement lorsque la fovéola sera atteinte. Le patient peut décrire alors une baisse d'acuité visuelle brutale, en cas d'atteinte fovéolaire.

La DMLA atrophique peut également se compliquer dans environ 10 % des cas de néovascularisation choroïdienne. Les néovaisseaux sont souvent localisés sur le bord fovéal de l'atrophie. La baisse de vision, l'apparition de métamorphopsies ou d'une hémorragie rétinienne au fond d'œil doivent les faire rechercher. L'OCT et l'angiographie à la fluorescéine permettront de confirmer le diagnostic.

Cette pathologie touchant les sujets âgés, il se pose souvent le problème du risque évolutif lors d'une éventuelle chirurgie de la cataracte. En effet, l'inflammation post-opératoire, ou encore le phototraumatisme peropératoire, ont été potentiellement incriminés comme des facteurs de risques d'évolution de la maladie. Cependant,

il n'est pas retrouvé dans les études de risque augmenté d'évolution de l'atrophie géographique chez les patients opérés de cataracte sur un suivi de six ans [2].

Surveillance

Du fait de l'évolution lente de la maladie, un contrôle est nécessaire tous les six mois en l'absence de néovascularisation. Cet examen doit comporter une acuité visuelle, un fond d'œil, un cliché en autofluorescence, des clichés couleurs et monochromatiques et enfin un OCT. L'autofluorescence est actuellement le meilleur examen pour quantifier le plus précisément en pratique clinique l'extension de l'atrophie de l'EP. Elle est plus fiable que les clichés couleur ou anérythre du fond d'œil ainsi que l'angiographie à la fluorescéine. Il existe maintenant des logiciels de mesure semi-automatiques intégrés aux appareils permettant une quantification précise de l'extension de l'atrophie sur les clichés en autofluorescence (figure 3).

D'autres examens sont intéressants dans l'évaluation de l'atrophie mais ne sont pas réalisés en pratique clinique courante. La micropérimétrie SLO identifie et compare les seuils de sensibilité rétinienne par infrarouge. Elle retrouve une réduction de la sensibilité rétinienne en cas d'altération de l'interface IS-OS [4]. L'optique adaptative permet également de réaliser des mesures extrêmement précises de l'atrophie.

Traitement

Il n'existe à ce jour aucun traitement validé dans la DMLA atrophique. Cependant, il a été démontré que la supplémentation en lutéine, zéaxanthine et oméga-3 ralentit

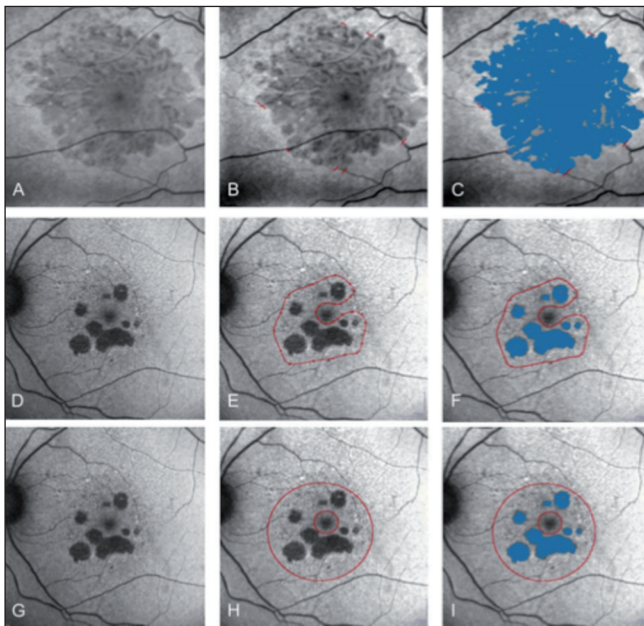


Figure 3. Trois clichés rétinien différents de pôle postérieur de DMLA atrophique en autofluorescence, analysés avec Region Finder®, logiciel de mesure semi-automatique de l'atrophie. L'utilisateur définit une zone de travail (marquage en rouge) et le logiciel va inclure les pixels suivant une échelle de gris de manière semi-automatique en allant du plus hypo- au plus hyper-autofluorescent. Un des outils les plus performants à ce jour pour mesurer l'atrophie.

la progression de la maladie. Le port de lunettes à teinte jaune orangé permettant de filtrer la lumière bleue nocive pour les photorécepteurs restants est recommandé. Lorsque les plages d'atrophie augmentent et qu'elles atteignent le point de fixation, la rééducation basse vision devient nécessaire, surtout avant l'atteinte du point de fixation controlatérale. En cas de complication néovasculaire, les injections intravitréennes d'anti-VEGF ont démontré leur efficacité tout comme dans la forme exsudative.

Par ailleurs de nombreuses cibles thérapeutiques sont évaluées dans le cadre d'essais cliniques :

- le CNTF (*Ciliary Neurotrophic Factor*) est actuellement en étude de phase III avec un implant intravitréen contenant des cellules immortalisées libérant du CNTF ;
- le fenretinide est également en étude de phase III. Il s'agit d'un inhibiteur du rétinol limitant l'accumulation d'un produit de dégradation toxique de la vitamine A dans les photorécepteurs de la rétine. Il a été montré une réduction de progression de l'atrophie et une diminution de la néovascularisation choroïdienne en étude de phase II.

D'autres molécules sont à l'étude. Le tartrate de brimonidine (agoniste sélectif de la sérotonine 1A), la tando-spirone, les anticorps anti-amyloïde- β sont différentes voies de thérapies agissant sur l'apoptose cellulaire. Les anti-facteurs C3 (POT-4) et C5 (ARC 1905) du complément, les corticoïdes, la rapamycine, les anti-TNF sont également à l'essai, tout comme la thérapie cellulaire.

Pour en savoir plus

1. Clemons TE, Milton RC, Klein R *et al.* ; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology*. 2005;112(4):533-9.
2. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104(1):7-21.
3. Klein ML, Ferris FL 3rd, Francis PJ *et al.* Progression of geographic atrophy and genotype in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2010;117(8):1554-9.
4. Chew EY, Sperduto RD, Milton RC *et al.* Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report 25. *Ophthalmology*. 2009;116(2):297-303.
5. Querques L, Querques G, Forte R, Souied EH. Microperimetric correlations of autofluorescence and optical coherence tomography imaging in dry age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(6):1110-5.
6. Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M *et al.* Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(3):463-72.

7. Yehoshua Z, Rosenfeld PJ, Gregori G *et al.* Progression of geographic atrophy in age-related macular degeneration imaged with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2011;118(4):679-86.

8. Baumann B, Gotzinger E, Pircher M *et al.* Segmentation and quantification of retinal lesions in age-related macular degeneration using polarization-sensitive optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2010;15(6):061704

9. Panthier C, Querques G, Puche N *et al.* Evaluation of semiautomated measurement of geographic atrophy in age-related macular degeneration by fundus autofluorescence in clinical setting. *Retina*. 2013 Sep 19. [Epub ahead of print]

10. Forte R, Querques G, Querques L *et al.* Multimodal imaging of dry age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2012; 90(4):e281-7.

11. Schmitz-Valckenberg S, Bültmann S, Dreyhaupt J *et al.* Fundus autofluorescence and fundus perimetry in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration. *IOVS* 2004;45:4470-6. 8.

12. Damico FM, Gasparin F, Scolari MR *et al.* New approaches and potential treatments for dry age-related macular degeneration. *Arq Bras Oftalmol*. 2012;75(1):71-6.