

# **L'efficacité et l'impact des traitements antiangiogéniques de la dégénérescence maculaire liée à l'âge de forme humide**

Document-synthèse de veille informationnelle

*Recherche documentaire*

Josée Duquette, agente de planification, programmation et recherche  
Francine Baril, technicienne de documentation

*Préparation du document*

Josée Duquette, agente de planification, programmation et recherche

Le 23 avril 2013

## **Avertissement**

Ce document ne constitue pas une revue de littérature. Il a été élaboré dans le but de fournir et de rendre plus facilement accessibles certaines informations sélectionnées en fonction de leur lien direct avec le sujet, sans toutefois passer en revue tous les articles ou documents qui pourraient y être associés.

## **Autorisation de reproduction**

L'information contenue dans ce document peut être reproduite, en tout ou en partie et par quelque moyen que ce soit, sans frais et sans autre permission de l'INLB, pourvu qu'une diligence raisonnable soit exercée afin d'assurer l'exactitude de l'information reproduite, que l'INLB soit mentionné comme organisme source et que la reproduction ne soit présentée ni comme une version officielle ni comme une copie ayant été faite en collaboration avec l'INLB ou avec son consentement.

Il est strictement interdit de modifier ce document, de quelque façon que ce soit.

Il est strictement interdit de reproduire ce document, en tout ou en partie et par quelque moyen que ce soit, à des fins commerciales.

© Institut Nazareth et Louis-Braille, 2013

N.B. Dans cette publication, la forme masculine désigne tant les femmes que les hommes.

# **L'efficacité et l'impact des traitements antiangiogéniques de la dégénérescence maculaire liée à l'âge de forme humide**

---

## **Sommaire**

LA DMLA de forme humide est caractérisée par la formation anormale de nouveaux vaisseaux sanguins sous la macula (néovascularisation). Fragiles, ils laissent diffuser du liquide ou du sang; un décollement rétinien ou une hémorragie s'ensuit. La macula se détériore et une perte sévère de la vision centrale peut survenir très rapidement.

Les médicaments antiangiogéniques permettent une réduction substantielle et immédiate de ces fluides. Les personnes éligibles reçoivent initialement au moins 3 injections intravitréennes mensuelles consécutives. Puis, la thérapie se poursuit sur une base mensuelle ou au besoin. S'il y a lieu, l'acuité visuelle s'améliore surtout lors des 3 premiers mois.

Les études sur 2 ans montrent des résultats spectaculaires. Les injections mensuelles permettent de stabiliser ou d'améliorer la vision dans 90 % des cas, parmi lesquels environ le tiers a une amélioration significative de l'acuité visuelle (AV). Par contre, environ 10 % des usagers continuent d'avoir une perte visuelle. À l'opposé, très peu de personnes non traitées ont une amélioration significative de leur AV et près de la moitié ont une détérioration. Les usagers traités, au terme de 2 ans, une AV nettement meilleure que celle des individus non traités.

Plusieurs personnes traitées retrouvent une AV d'au moins 6/12. Dans une étude, cette proportion est passée de 35 % avant traitement à 63 % après traitement, et dans une autre, de 15 à 42 %. Par ailleurs, chez les individus traités, le taux de déficience visuelle sévère demeure stable, mais il augmente chez les autres.

L'efficacité du traitement semble s'estomper quelque peu avec le temps. Une recherche a couvert une période de 4 ans. Comparativement aux résultats d'études sur 2 ans, presque deux fois moins de sujets ont eu un gain de vision (17 %) tandis que presque deux fois plus ont subi une perte d'AV (23 %). Pour diverses raisons, 45 % des sujets n'étaient plus traités au terme de la 4<sup>e</sup> année.

Les individus ayant à la base une meilleure AV ont de meilleures chances de succès. Toutefois, plusieurs facteurs peuvent faire en sorte que le traitement précoce ou le suivi du traitement soient difficilement réalisable (ex. : manque d'ophtalmologistes entraînés; tendance à la baisse du ratio ophtalmologiste-population; distance importante entre le domicile de l'utilisateur et l'établissement médical; santé précaire de l'utilisateur; manque de connaissances sur la DMLA et ses conséquences, de la part de l'utilisateur ou de ses proches).

# **L'efficacité et l'impact des traitements antiangiogéniques de la dégénérescence maculaire liée à l'âge de forme humide**

---

Les méthodes de traitement de la DMLA humide ont grandement évolué au cours de la dernière décennie. Les traitements antiangiogéniques, qui permettent une réduction substantielle et immédiate des fluides présents dans ou sous la rétine, sont les plus efficaces et les plus prometteurs jusqu'à maintenant. Des améliorations spectaculaires ont été obtenues auprès d'un pourcentage significatif de personnes ayant une DMLA avec néovaisseaux.

En fait, comment peut-on interpréter ces résultats sur le plan de la réadaptation en déficience visuelle ? Pour pouvoir répondre à cette question, il faut en premier lieu savoir quelle est l'efficacité de ces traitements. Les personnes qui ont un gain de vision suite aux traitements sont-elles nombreuses ? Regagneront-elles pour autant une vision normale ? Quel est l'impact sur l'incidence et la sévérité de la déficience visuelle chez les personnes traitées ? Et que sait-on de l'efficacité à long terme de ces traitements et des obstacles potentiels à ces traitements ? Telles sont les questions auxquelles nous avons tenté de trouver réponse dans la littérature, afin d'éclairer les gestionnaires et cliniciens du domaine de la réadaptation en déficience visuelle et leur fournir une base permettant d'évaluer l'impact de ces traitements sur les offres de service.

## **1. La DMLA**

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie rétinienne dégénérative chronique qui débute après l'âge de 50 ans. Selon l'Organisation mondiale de la santé, elle est devenue la première cause de cécité dans les pays industrialisés, en raison du nombre croissant d'individus âgés de plus de 70 ans.

La DMLA cause une détérioration de la macula, zone de la rétine responsable de la vision centrale et de la meilleure acuité visuelle. Elle entraîne une perte graduelle ou soudaine de la vision centrale et altère la capacité de voir les détails (ex. : traits de visage), la capacité de lire et la vision de loin [4].

La DMLA existe sous deux formes : sèche et humide. La forme sèche est la plus fréquente et la moins grave. Elle représente 85-90 % des cas diagnostiqués [18]. Elle est causée par la formation de drusens, petits sédiments qui s'accumulent dans une des couches profondes de la rétine, soit la membrane de Bruch. Selon Jager (2008), au stade précoce de la maladie, l'on note plusieurs petits drusens, en plus de quelques-uns de taille moyenne. Au stade intermédiaire, il y a présence d'au moins un gros drusen et de plusieurs de taille moyenne. Au stade avancé, en plus des drusens, il y a une atrophie géographique qui s'étend vers le centre de la macula. Il s'agit d'une altération

de la couche d'épithélium pigmentaire rétinien qui se situe sous la rétine. Cette atrophie entraîne une lésion des photorécepteurs (cellules qui reçoivent les images) dans la partie centrale de l'œil. Ces cellules finissent par mourir en laissant des « zones vides » ou taches aveugles, lesquelles altèrent la vision centrale.

Au stade précoce de la DMLA de forme sèche, la personne est généralement asymptomatique, mais une perte visuelle centrale s'installe progressivement dans le stade avancé. L'évolution peut durer des mois ou des années, jusqu'à 10-20 ans et parfois même 30 [4; 18]; l'individu peut donc s'adapter graduellement à son incapacité visuelle [6]. Il y a rarement une perte visuelle importante. Toutefois, la personne peut avoir besoin de plus de lumière pour lire et ressentir plus de difficulté à lire, à s'adapter aux changements d'intensité lumineuse, à distinguer les couleurs ou à percevoir les contrastes [4; 18]. Il n'y a pas de traitement connu pour la DMLA de forme sèche.

Dans certains cas, la forme sèche peut évoluer vers la forme humide. Bien qu'elle ne représente que 10 à 15 % des cas de DMLA, cette forme est la plus sévère. Elle est responsable de 80-90 % des pertes graves de la vision centrale associées à cette maladie [4; 18].

LA DMLA humide, ou néovasculaire, est caractérisée par la formation anormale de nouveaux vaisseaux sanguins sous la macula, lesquels sont fragiles. Ils laissent diffuser **1.** du liquide sous la macula, ce qui provoque un décollement rétinien, **2.** ou du sang, ce qui entraîne une hémorragie [18]. Tout ceci engendre une détérioration, puis une destruction des cellules photosensibles. La macula se détériore rapidement, parfois en quelques semaines ou quelques mois [18]. Une perte sévère de la vision centrale peut survenir très rapidement, dans une période variant de quelques semaines à deux ans [7; 18].

La prévalence de cette maladie augmente avec l'âge. Selon Jager et al. (2008), environ 8 % des personnes de 43-54 ans ont une DMLA de stade précoce; cette proportion augmente à 30 % chez celles de 75 ans et plus [18]. Selon différentes sources rapportées par Buhrmann et al. (2007), la prévalence de la DMLA humide est d'environ 1,4 % chez les individus de 65-74 ans, 7 % chez les 75 ans et plus, 12 % chez les 80 ans et plus et 27 % chez les plus de 90 ans.

Buhrmann et al. (2007) estimaient qu'en 2006, **1.** près de 1 million de canadiens avaient une DMLA de forme sèche, **2.** environ 250 000 avaient une DMLA de forme avancée, avec atrophie géographique ou néovasculaire, et **3.** que ces chiffres auront doublé en 2031 en raison du vieillissement de la population [10]. Selon les projections de ces auteurs, le nombre de personnes aveugles (*blind*) à cause de la DMLA doublera entre les années 2006 et 2031, pour passer de 64 200 à 135 500. En 2007, selon les estimations de Cruess et al. (2011), plus de 89 200 Canadiens avaient une perte visuelle causée par une DMLA [2].

Au Canada, selon les sources rapportées par Mandelcorn et Mandelcorn (2009), l'on enregistre annuellement près de 180 000 nouveaux cas de DMLA sans néovaisseaux et 17 000 nouveaux cas de DMLA avec néovaisseaux [22].

Au Québec, selon les estimés de 2004, un peu plus de 37 000 individus avaient une DMLA [20]. En 2007 et 2008, 8 076 nouveaux cas de forme sévère ont été dépistés [7].

## **2. Les traitements antiangiogéniques de la DMLA : historique**

Arbour (2010) rapporte que le premier traitement de la DMLA humide a été celui au laser photocoagulateur. Toutefois, en raison de son taux élevé d'échecs et de récurrences de néovascularisation choroïdienne (NVC), les recherches se sont tournées vers la thérapie photodynamique (TPD) à la vertéporfine (Visudyne). Durant les années 2000-2005, la TPD a constitué le traitement standard pour la DMLA avec NVC à prédominance dite classique (localisation du complexe de NVC dans l'espace subrétinien). Puis, le pegaptanib (Macugen) a été approuvé au milieu de l'année 2005. Il s'agit du premier médicament antiangiogénique, lequel empêche la formation de nouveaux vaisseaux sanguins sous la rétine. Plus performant que la TPD, il permet de traiter toutes les formes de NVC. Quoique ces deux premiers types de traitements se sont avérés efficaces pour prévenir une perte visuelle sévère, ils n'entraînent que rarement (5 à 7 %) une amélioration significative de l'acuité visuelle [14; 16; 28; 29].

Peu après la lancée sur le marché pharmaceutique du Macugen, les résultats préliminaires des études sur le ranibizumab (Lucentis) ont été publiés. Ce médicament s'est avéré supérieur au pegaptanib [9]. Les résultats de petits essais cliniques sur le bevacizumab (Avastin) ont également été dévoilés lors de cette même époque. Tout comme le pegaptanib, le ranibizumab et le bevacizumab sont des traitements antiangiogéniques. En fait, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, nommé en anglais *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), est une cytokine impliquée dans la croissance et la perméabilité des néovaisseaux. Le médicament, administré par voie intravitréenne de façon répétée, inhibe cette cytokine et ses effets pathogènes afin de permettre une réduction substantielle et immédiate des fluides présents dans ou sous la rétine. Actuellement, il s'agit du type de traitement le plus prometteur et le plus efficace dans le ralentissement de la progression de la DMLA de forme humide. Notons que dans les pratiques courantes, les traitements antiangiogéniques sont communément appelés anti-VEGF; cet acronyme sera donc utilisé dans le présent document.

Le ranibizumab (Lucentis) constitue l'étalon-or pour le traitement de la DMLA humide. Son utilisation a été approuvée au Canada en 2007. Il est fabriqué à partir d'une molécule du bevacizumab (Avastin). Quoique ce dernier soit également un agent anti-VEGF, il est destiné à traiter le cancer du côlon métastatique. L'Avastin n'a pas été approuvé comme traitement de la DMLA humide, mais il est largement utilisé comme substitut du Lucentis car il coûte beaucoup moins cher [22]. Plusieurs ophtalmologistes

l'emploient pour traiter les personnes qui ne bénéficient pas d'une assurance qui défraie le coût du Lucentis ou qui résident dans une province qui n'en assure pas l'usage [23]. La province de Québec couvre le Lucentis [23].

### **3. Les traitements anti-VEGF**

Cruess et al. (2012), du « Consensus d'experts canadiens sur le traitement optimal de la DMLA néovasculaire », ont rapporté six études de référence multicentres, randomisées et à double-insu qui fournissent des évidences scientifiques supportant l'utilisation du ranibizumab (Lucentis) [15]. Il en découle un consensus à l'effet que le traitement est initié par des injections intravitréennes mensuelles, durant 3 mois consécutifs. Durant cette phase d'initiation, l'amélioration est rapide.

La phase d'initiation est suivie par une autre série d'injections mensuelles ou au besoin. Dans plusieurs études scientifiques visant à évaluer l'efficacité du traitement, les injections se sont poursuivies sur une base mensuelle. Toutefois, ceci n'est pas toujours possible dans la pratique clinique courante. La plupart du temps, le client bénéficie d'un suivi, mais les traitements ne sont repris que s'il y a signe d'une néovascularisation choroïdienne (ex. : fluides sub ou intrarétiniens, hémorragie maculaire ou œdème maculaire intrarétinien, tels que vus ou mesurés par tomographie par cohérence optique; aggravation de l'acuité visuelle) [8; 17; 19].

### **4. L'efficacité des traitements anti-VEGF**

#### **4.1 L'efficacité des traitements mensuels au Lucentis durant 2 ans**

Plusieurs études ont évalué l'efficacité du Lucentis administré sur une base mensuelle durant 2 ans. Celles-ci ont été publiées par les groupes de recherche MARINA en 2006 [25], ANCHOR en 2009 [9] et CATT en 2012 [11]. Quoique ces études aient comparé l'efficacité des doses de 0,3 mg et de 0,5 mg, pour les fins de ce document, seuls les résultats obtenus avec celle de 0,5 mg sont présentés car elle correspond aux recommandations et s'avère la plus efficace. Pour être admis dans l'une ou l'autre de ces trois études, les sujets devaient avoir une acuité visuelle d'au moins 6/95.

L'efficacité du Lucentis a été comparée à celle d'un traitement placebo (MARINA) ou d'un traitement photodynamique à la vertéporfine ou TPD (ANCHOR).

Notons que la plupart des changements ont eu lieu particulièrement au cours des 6 premiers mois [12; 17] et relativement peu durant la deuxième année.

#### **4.1.1 L'efficacité globale / impact sur l'acuité visuelle**

Avis: afin de faciliter la lecture du texte, lorsque l'acuité visuelle est exprimée en nombre de lettres (échelle ETDRS), ce nombre réfère toujours à la moyenne et est arrondi à l'unité près. Les écarts types ne sont pas mentionnés.

Dans l'étude CATT, l'acuité visuelle moyenne de base des sujets (prétraitement) était de 60 lettres (équivalent approximatif de 6/19 sur l'échelle de Snellen); elle était de 47 lettres (6/38) dans l'étude ANCHOR. Après 2 ans de traitement, on enregistrait une augmentation moyenne respective de 9 et 11 lettres. En comparaison, les personnes des groupes placebo et TPD ont perdu environ 10 lettres. De ce fait, au terme des 2 ans de traitement, l'on enregistre une différence d'environ 20 lettres (4 lignes sur l'échelle Snellen) entre l'acuité visuelle des personnes traitées et celles des groupes placebo ou TPD.

Dans l'étude PIER, la perte visuelle du groupe placebo était encore plus importante, avec une réduction moyenne de 21 lettres en 2 ans [1].

Les traitements permettent donc non seulement de stabiliser ou d'améliorer la vision, mais aussi de prévenir sa détérioration. Les individus traités durant 2 ans ont donc, en moyenne, une vision nettement meilleure que celle des personnes non traitées.

#### **4.1.2 L'efficacité spécifique / vision stabilisée, améliorée ou détériorée**

Les chercheurs définissent un succès thérapeutique à partir d'une perte inférieure à 15 lettres. Dans les études ANCHOR, CATT et MARINA, au terme des 2 années de traitement, 9 sujets sur 10 ont eu une perte inférieure à 15 lettres [9; 11; 25], ce qui est nettement supérieur au taux de 53 % du groupe contrôle (MARINA) et au 66 % du groupe TPD (ANCHOR).

Parmi les sujets ayant perdu moins de 15 lettres, donc ayant une vision au moins stabilisée, plusieurs ont gagné au moins 15 lettres (augmentation du double de l'acuité visuelle ou davantage). De ce fait, entre 31 % et 41 % des sujets traités ont eu une amélioration significative de leur vision [9; 11; 25]. Brown et al. (2009) font même état d'un gain d'au moins 30 lettres (6 lignes) chez 14 % de leurs sujets. En comparaison, seuls 4 % des sujets du groupe placebo de l'étude MARINA ont eu une amélioration significative de leur vision au terme des 2 ans.

Dans l'étude MARINA, une détérioration significative de l'acuité visuelle (perte d'au moins 15 lettres, donc réduction d'au moins la moitié de l'acuité visuelle) a été enregistrée chez 9 à 10 % des sujets traités. En comparaison, 47 % des sujets du groupe placebo ont subi une telle perte [25]. Par ailleurs, au terme des 2 ans de traitement, seuls 3 % des patients traités au Lucentis ont eu une perte de vision sévère (perte de 30 lettres ou plus depuis l'initiation du traitement) comparativement à 23 % pour le groupe contrôle.

Le traitement permet d'améliorer la vision chez 3 à 4 personnes sur 10 et de la stabiliser chez 5 à 6 sujets sur 10. Par contre, la vision continue à se détériorer chez environ 10 % des sujets traités. En comparaison, un très faible nombre de personnes non traitées a une amélioration significative de leur vision tandis qu'environ la moitié a une détérioration.



### **4.1.3 L'impact sur la proportion d'individus avec vision $\geq 6/12$**

À la base, 35 % des sujets du groupe CATT avaient une vision égale ou supérieure à 6/12; ce taux a augmenté à 63 % au terme de la 2<sup>e</sup> année de traitement. Dans l'étude MARINA, cette proportion est passée de 15 à 42 % tandis qu'elle a régressé de 15 à 6 % dans le groupe contrôle. Le traitement permet donc à une forte proportion de personnes de regagner une vision égale ou supérieure à 6/12, contrairement à celles qui ne sont pas traitées.

### **4.1.4 L'impact sur la proportion d'individus avec vision $\leq 6/60$**

À la base, environ 13 % des sujets de l'étude MARINA avaient une déficience visuelle sévère ( $AV \leq 6/60$ ). À 24 mois, cette proportion était restée stable dans le groupe traitement (15 %) tandis qu'elle avait augmenté considérablement dans le groupe contrôle (48 %).

Dans les études MARINA, ANCHOR et CATT, au terme de la 2<sup>e</sup> année de traitement mensuel, le pourcentage de sujets ayant une déficience sévère est demeuré relativement stable comparativement aux données de base [9; 11; 25]. Ce taux variait entre 7 et 23 %, dépendant des études.

Le traitement permet donc d'éviter une augmentation du nombre de personnes qui ont une perte visuelle sévère, contrairement à celles qui ne sont pas traitées.

## **4.2 L'efficacité des traitements au besoin**

### **4.2.1 L'efficacité des traitements au besoin, suivi sur 2 ans**

Le groupe CATT a comparé, sur une période de 2 ans, l'efficacité des traitements au Lucentis et à l'Avastin administrés mensuellement ou au besoin, après la phase initiale de 3 traitements mensuels dans chaque cas. Les résultats ont montré que l'Avastin n'est pas inférieur au Lucentis. Par ailleurs, dans les deux cas, les sujets traités mensuellement ont eu un gain supérieur de 2,4 lettres comparativement à ceux traités au besoin [11].

Les résultats du groupe PIER ont démontré que suite à la phase d'initiation, un traitement par injections trimestrielles (à intervalle de 3 mois) est moins efficace que la posologie mensuelle continue [24]. En fait, les gains obtenus durant la phase d'initiation ont diminué, passant de +4,3 à -0,2 lettres après 1 an.

D'autres études rapportées par Cruess et al. (2012), telles celles de groupes SAILOR, SUSTAIN et PrONTO, suggèrent que les injections administrées au besoin peuvent résulter en une baisse du gain visuel initial, mais qu'une reprise de traitement mensuel pourrait optimiser les résultats.

La recherche de Hjelmqvist et al. (2011), en Suède, et celle de Bandukwala et al. (2010), au Canada ont aussi examiné l'efficacité du Lucentis, mais dans un contexte de pratique clinique (injections au besoin suite à la phase d'initiation). Il s'agissait d'études prospectives ou rétrospectives, non comparatives, non randomisées et consécutives des dossiers. L'AV de base était de 58 lettres (6/19) dans l'étude de Hjelmqvist et de 52 lettres (6/30) dans celle de Bandukwala. Après 1 an de traitement, 3 sujets sur 4 avaient une acuité visuelle stable; un peu plus de 1 sur 10 avait gagné au moins 15 lettres (environ 15 % Hjelmqvist et 11 % Bandukwala); une perte d'au moins 15 lettres était enregistrée chez les autres (11 % et 14 %). Le taux de personnes ayant eu un gain visuel semble donc moins élevé dans ces études, où les injections étaient au besoin, que dans celles où les elles étaient mensuelles.

Hjelmqvist et al. (2011) ont également évalué l'impact des traitements sur la qualité de vie des usagers, à l'aide de la NEI VFQ-25. Quoiqu'au 3<sup>e</sup> mois, une amélioration significative ait été notée dans certaines sphères, au 12<sup>e</sup> mois, les résultats étaient retournées à leurs niveaux de base, sauf exception (vision générale et activités au près).

#### **4.2.2 L'efficacité des traitements au besoin, suivi sur 3 ans**

Rung et Lovestam-Adrian (2013), en Suède, ont évalué sur une période de 3 ans, de façon prospective, les résultats de traitements au besoin. L'acuité visuelle moyenne de base des 51 sujets était d'environ 53 lettres (6/24). Suite aux 3 premières injections, une augmentation moyenne de 8 lettres a été enregistrée; ce résultat est comparable à celui des autres études susmentionnées. Par contre, au terme des 3 années de traitements au besoin, l'on a enregistré une réduction moyenne de 9 lettres (presque 2 lignes) comparativement à l'AV de base.

De façon plus spécifique, sur les 51 sujets de cette étude, 16 (31 %) ont eu une amélioration de leur vision (57 lettres avant traitement vs 69 lettres à la fin de la 3<sup>e</sup> année, ou 6/24 vs 6/12). À l'opposé, 35 personnes (61 %) ont eu une détérioration de leur AV, laquelle est passée en moyenne de 51 à 34 lettres (6/30 à 6/60). Mentionnons que les critères utilisés par Rung et Lovestam-Adrian, pour juger de l'amélioration ou de la détérioration de la vision, sont moins sévères que ceux des études précédemment mentionnées et que de ce fait, leurs résultats ne peuvent pas être comparés.

Au terme de la 3<sup>e</sup> année, la qualité de vie des usagers, mesurée à l'aide du NEI VFQ-25, n'était pas améliorée. Certains sphères présentaient même une détérioration significative (santé générale, douleur oculaire, activités requérant une vision de loin, vision des couleurs, fonctionnement social et capacité à accomplir les activités) [26]. Par ailleurs, chez les personnes dont la vision s'était améliorée, seule la sphère « vision générale » s'était significativement améliorée tandis que les autres étaient demeurées stables.

Une autre étude suédoise, de Frennesson et Nilsson (2012), a permis d'évaluer, de façon rétrospective, l'impact de traitements au ranibizumab administrés au besoin, sur une période de suivi de 3 ans. La cohorte clinique était composée de 268 patients (312 yeux) ayant une DMLA humide; ils devaient avoir une AV d'au moins 6/95 pour être admissibles aux traitements. Leur acuité visuelle de base était de 58 lettres (6/19). Au cours de ces 3 années, 65 patients ont été retirés de l'étude. De ce nombre, 30 l'ont été pour une raison oculaire (ex. : fibrose); 8 pour des raisons systémiques (ex. : accident vasculaire-cérébral); 1 à cause d'un déménagement; 26 sont décédés dans l'intervalle.

Au total, 79 individus ont été suivis durant 36 mois. Au terme de cette 3<sup>e</sup> année, leur AV moyenne était comparable à celle mesurée avant les traitements; 77 % d'entre eux avaient une AV stabilisée ou significativement améliorée. Toutefois, mentionnons que 15 sujets n'étaient pas inclus dans ce sous-échantillon car ils en avaient été retirés au cours de cette 3<sup>e</sup> année, pour l'une ou l'autre des raisons énumérées précédemment. Lorsque leurs résultats sont rajoutés à ceux des 79 personnes du groupe « 3 ans », les résultats sont moins favorables; l'on enregistre alors une perte moyenne significative de 4 lettres.

#### **4.2.3 L'efficacité des traitements au besoin, suivi sur 4 ans**

Krüger Falk, Kemp et Sørensen (2013), du Danemark, ont effectué une étude rétrospective couvrant une période de 4 ans, auprès de patients ayant une DMLA humide traités au Lucentis (injections au besoin après dose d'initiation). Ils devaient avoir eu un suivi d'au moins 15 mois pour être inclus dans l'étude.

L'AV de base était d'environ 6/24; au dernier suivi, elle avait diminué à 6/30 [19]. Plus spécifiquement, 17 % des sujets avaient gagné au moins 15 lettres, 60 % n'avaient pas de changement significatif et 23 % avaient une perte d'au moins 15 lettres.

Comparativement aux études effectuées sur 2 ans de Bandukwala et al. (2010) et d'Hjelmqvist et al. (2011), presque deux fois moins de sujets ont eu dans ce cas-ci un gain de vision tandis que presque deux fois plus ont subi une perte d'acuité. Par ailleurs, lors du dernier suivi, les sujets ayant une AV  $\geq 6/12$  étaient plus nombreux qu'au départ (20 % vs 3 %), mais ceux ayant une AV  $< 6/120$  l'étaient également (11 % vs 3 %).

Mentionnons que 45 % des patients n'étaient plus traités au terme de la 4<sup>e</sup> année. Les raisons sont abordées au point 5 du présent document.

#### **4.3 L'efficacité des traitements au besoin auprès des personnes ayant une déficience visuelle sévère**

Les personnes qui ont une meilleure acuité visuelle au départ, dont la lésion est donc plus petite et touche moins la fovéa, ont de meilleures chances de succès suite au traitement [4]. Toutefois, la vision des individus ayant une déficience visuelle sévère peut aussi s'améliorer.

Dans l'étude de Sørensen et Kemp (2011), 33 personnes ayant une DMLA humide et une acuité visuelle inférieure à 6/60 (médiane 6/120) ont reçu des injections de Lucentis au besoin. Après une durée moyenne de traitement de 1 an, l'AV s'était améliorée chez 76 % des sujets, stabilisée chez 9 % et détériorée dans 15 % des cas. L'AV médiane a augmenté à 6/60 [27]. L'amélioration de certains sujets a été spectaculaire si l'on en juge par la valeur minimale de l'étendue des résultats pré vs post traitement (6/75 vs 6/12).

Bandukwala et al. (2010) ont aussi obtenu de bons résultats auprès de personnes ayant une déficience visuelle sévère. Après 1 an de traitement, près de la moitié des 27 sujets qui avaient au départ une AV inférieure à 6/95 ont eu une amélioration d'au moins 15 lettres.

Par contre, les résultats de Krüger Falk et al. (2013) suggèrent que le fait d'avoir une trop faible vision au moment de l'initiation de la thérapie peut entraîner un pronostic moins favorable. Leurs sujets jugés non traitables, en raison d'une détérioration de leur AV même après 3 à 6 injections, avaient au départ une acuité visuelle plus faible que les autres (6/38 vs 6/24 pour ceux en traitement actif). D'ailleurs, certains auteurs ont exclus de leurs études les sujets dont l'AV était inférieure à 6/95 [12; 24; 25]

## **5. Les limites et obstacles potentiels au traitement**

En 2012, un consensus d'experts canadiens pour le traitement optimal de la DMLA néovasculaire recommandait entre autres que **1.** les personnes éligibles traitées au Lucentis reçoivent un traitement initial d'au moins 3 injections mensuelles consécutives; **2.** après cette phase d'initiation, un traitement mensuel doit être entrepris, mais si ce n'est pas possible, un traitement individualisé avec monitoring mensuel par tomographie à cohérence optique constitue une option; **3.** le traitement devrait être maintenu en présence d'activité de la maladie, à moins que le médecin n'estime que les dommages structurels sont tels que la poursuite des traitements ne procurera aucun bénéfice visuel [15].

Malgré le fait que les évidences scientifiques montrent qu'après la phase d'initiation, les injections devraient être poursuivies sur une base mensuelle, en pratique, ce n'est souvent pas faisable. De ce fait, au Québec tout comme dans plusieurs pays, l'approche est individualisée. L'utilisateur est réévalué régulièrement et l'injection intravitréenne est effectuée au besoin après la phase d'initiation [3].

Plusieurs facteurs peuvent faire en sorte que le traitement de la DMLA humide ne soit pas nécessairement effectué selon les recommandations. Ces facteurs sont liés entre autres aux ophtalmologistes, aux patients et à leurs proches. Par exemple, l'accès au diagnostic initial et au traitement peut être problématique à cause **1.** du manque d'ophtalmologistes entraînés et de spécialistes de la rétine; **2.** de la tendance à la baisse du ratio ophtalmologiste-population; **3.** du manque de connaissances du public

sur la DMLA et ses conséquences [15]. Cruess et al. (2012) se demandent si avec l'augmentation de la population vieillissante, le nombre d'ophtalmologistes entraînés sera suffisant pour répondre à la demande. Cette préoccupation ressort aussi dans le rapport de Muzychka (2009), où l'on prévoit que la proportion d'ophtalmologistes, par rapport à la population âgée de plus de 65 ans, chutera d'environ 43 % d'ici l'année 2024.

Plus le délai entre le diagnostic et le moment du traitement est long, plus la vision se détériore. Dans une recherche d'Arias et al. (2009), 27 des 95 usagers ont eu une perte visuelle durant la période de délai de 2,3 mois (0,2 à 10,8 mois dans 95 % des cas). Ici, une perte visuelle signifie que l'utilisateur est passé d'une catégorie de capacité visuelle à une autre plus inférieure, soit vision normale ( $AV > 6/12$ ) ou déficience visuelle légère ( $6/12-6/24$ ), modérée ( $6/24-6/60$ ), sévère ( $6/60-6/120$ ) ou cécité presque complète ( $\leq 6/120$ ). De façon plus spécifique, au moment du 1<sup>er</sup> traitement, une perte visuelle a été enregistrée chez 46 % des sujets qui, au moment du diagnostic, avaient une déficience visuelle légère. Le nombre de personnes ayant une cécité presque complète a par ailleurs doublé, passant de 12 à 24. Plus le délai de traitement a été long, plus la vision s'est détériorée. Un délai de plus de 3 mois s'est avéré ici le seuil à partir duquel la corrélation entre le délai de traitement et la perte visuelle était très élevée (0.6338) et significative (0.0001) [5]. Ceci a un impact important puisque le délai entre l'apparition des symptômes et le début des traitements influence l'efficacité des traitements. C'est ce qui a été démontré par Lim et al. (2012), dans une étude effectuée auprès de 185 personnes. Sur une période de 6 mois, les sujets qui ont eu un délai de traitement de 21 semaines ou plus étaient 2,6 fois plus à risque d'avoir une détérioration de leur vision que ceux pour qui l'attente a été de 7 semaines ou moins. Quoique la perte visuelle ait été lente pour la plupart des individus (environ 1 ligne sur une période de 110 jours), près de 9 % ont perdu au moins 1 ligne à l'intérieur de 21 jours. Selon ces auteurs, les délais de traitement ne devraient pas dépasser 2 semaines afin de préserver le mieux possible la vision de l'utilisateur [21]. Ceci semble d'autant plus vrai que l'acuité visuelle est faible au départ ( $< 6/60$ ); dans ces cas, la chance d'avoir une amélioration de l'AV était de 80 % lorsque le délai était de 7 semaines ou moins, comparativement à 25 % lorsqu'il était supérieur à 21 semaines.

Outre la difficulté d'accès à un ophtalmologiste entraîné ou à un spécialiste de la rétine, plusieurs autres facteurs peuvent entraîner un délai ou un arrêt de traitement tandis que la maladie est encore active [1; 8; 9; 12; 17; 19; 25]. Pour n'en nommer que quelques-uns, mentionnons ceux associés à la distance géographique qui sépare l'utilisateur du lieu de pratique du médecin (ex. : région éloignée; déménagement dans une autre région; difficulté à voyager durant l'hiver, ce qui entraîne un rendez-vous manqué ou reporté à plus tard; départ pour l'hiver dans un pays chaud); à la santé (ex. : maladie; énergie insuffisante pour recevoir des traitements fréquents); à la décision de l'utilisateur (ex. : perception que les traitements n'ont pas d'effet; désir de ne plus recevoir d'injections);

aux effets indésirables graves oculaires et non oculaires associés au traitement, quoique rares, etc.

Incidemment, les différentes études répertoriées révèlent des taux de cessation de traitement qui se situent autour de 20 %. Par exemple, dans l'étude d'Hjelmqvist et al. (2011), qui était un essai clinique ouvert, analytique et observationnel, 21 % des 471 sujets ont cessé leur traitement à l'intérieur de la première année. Dans le tiers des cas, la décision était prise par le médecin. Chez les autres, le traitement était discontinué pour diverses raisons : acuité visuelle trop faible; manque d'amélioration; non assiduité aux traitements; changement de thérapie; effets indésirables; décès; autres raisons. Dans les recherches sur 2 ans des groupes PIER, MARINA et ANCHOR, le taux d'arrêt des traitements variait entre 14 et 20 %. Dans celle sur 3 ans de Frennesson et Nilsson (2012), il était de 24 %. Dépendamment des études, les décès expliquent entre 5 et 11 % des arrêts de traitement.

Dans l'étude sur 4 ans effectuée par Krüger Falk, Kemp et Sørensen (2013), le taux d'interruption des traitements au terme de l'étude était encore plus élevé, soit environ 47 % des 855 sujets. En moyenne, ces individus avaient été suivis durant 16 mois. Les personnes encore traitées activement se démarquaient, de celles dont le traitement avait été discontinué, par leur AV moyenne de base plus élevée (6/24 vs 6/30). L'absence d'activité de la maladie au cours d'une période de 6 mois consécutifs justifiait l'arrêt des traitements dans 45 % des cas (AV moyenne 6/30 à la base et au dernier suivi); 28 % étaient jugés non traitables en raison d'une détérioration de leur acuité malgré les injections (6/38 à la base; 6/120 au dernier suivi); 9 % ne voulaient plus recevoir de traitements (6/30 à la base; 6/38 au dernier suivi); d'autres raisons étaient invoquées dans 17 % des cas.

## **6. Les traitements émergents de la DMLA néovasculaire**

À l'heure actuelle, les traitements anti-VEGF constituent les thérapies de référence de la DMLA exsudative. Il est maintenant possible d'améliorer significativement l'acuité visuelle dans la DMLA humide, ou à tout moins la stabiliser, mais l'obtention et le maintien de ces résultats semblent nécessiter des injections mensuelles [22]. Ceci constitue en soi une limite. Par ailleurs, le traitement doit être poursuivi sur de longues périodes car les médicaments anti-VEGF ne font qu'inactiver, au moment du traitement, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire présent dans le tissu subrétinien, sans toutefois traiter les événements qui induisent sa production en amont.

Selon Mandelcorn et Mandelcorn (2009), étant donné que la pathogénèse de la néovascularisation choroïdienne dans la DMLA est multifactorielle (inflammation, néo-angiogénèse, altération de la matrice extracellulaire), de nombreuses associations de produits, qui possèdent des propriétés thérapeutiques contre chacun de ces mécanismes, ont été mises au point sous forme de trithérapie. À l'heure actuelle, leur

effet bénéfique ne réside pas tant dans leur capacité à améliorer davantage la vision comparativement à un traitement anti-VEGF utilisé seul, mais plutôt dans leur capacité à diminuer la fréquence des reprises de traitements.

En parallèle, tel que rapporté par divers auteurs, différentes approches thérapeutiques sont étudiées [13; 22]. Elles s'orientent vers la neuroprotection; l'interférence du cycle visuel, en empêchant par exemple l'accumulation et l'absorption du rétinol par l'épithélium pigmentaire; l'action au cours des étapes du processus de développement de la néovascularisation choroïdienne, dans le but d'apporter un bénéfice à plus long terme; le piège de l'anti-VEGF, etc. Certaines molécules sont donc actuellement à l'étude pour une éventuelle utilisation clinique, dans l'espoir d'obtenir des traitements encore plus efficaces et durables.

## **7. Conclusion**

Les études effectuées sur une période de 2 ans montrent des résultats spectaculaires. Dans 9 cas sur 10, les traitements permettent de stabiliser ou d'améliorer la vision. En moyenne, les individus traités durant 2 ans ont une vision nettement supérieure à celle des personnes non traitées. Par contre, environ 10 % des usagers ne répondent pas aux traitements et continuent d'avoir une perte visuelle. Par ailleurs, étant donné que les injections contribuent surtout à stabiliser l'acuité visuelle, l'on peut affirmer, sans trop errer, que bon nombre de personnes présentant une déficience visuelle au départ demeureront avec une perte visuelle et auront besoin de services de réadaptation en déficience visuelle (RDV).

Une seule étude, effectuée dans un cadre clinique régulier, a couvert une période de 4 ans. Or, ses résultats sont moins optimistes que ceux sur 2 ans. Qu'en sera-t-il donc pour les personnes traitées ou suivies durant 5-10 ans? La question demeure entière et seules d'autres études permettront d'y répondre.

Le traitement permet à un pourcentage significatif de personnes de retrouver une acuité visuelle normale ou quasi-normale. Il semble toutefois important que la thérapie soit initiée le plus tôt possible après l'apparition des premiers symptômes de DMLA humide, afin d'optimiser son efficacité. Or, plusieurs usagers peuvent être confrontés à des délais d'intervention. Diverses raisons peuvent être en cause, comme un dépistage tardif de la maladie; une difficulté à accéder rapidement aux soins et services en ophtalmologie après l'apparition des premiers symptômes, que ce soit à cause des distances géographiques, à un manque de ressources dans certaines régions, à des raisons de santé, etc. De ce fait, certains usagers sont susceptibles de recevoir leur premier traitement ou une reprise de traitement tandis qu'ils ont déjà une perte visuelle incapacitante. Le défi de dépister la présence d'une DMLA de forme humide demeure donc présent, ainsi que celui de pouvoir offrir les traitements à temps malgré le manque

d'ophtalmologistes entraînés et la tendance à la baisse du ratio ophtalmologiste-population.

À l'heure actuelle, il est fort probable que les traitements anti-VEGF ont, ou auront prochainement, un impact sur les services de réadaptation en déficience visuelle offerts aux personnes ayant une DMLA néovasculaire. Toutefois, à la lueur des résultats des études recensées, malgré ces traitements de pointe, il demeurera des personnes avec déficience visuelle qui auront des incapacités fonctionnelles et pour lesquelles les services de réadaptation seront indiqués. Par contre, plusieurs recherches sont en cours dans le but de développer des traitements encore plus performants, lesquels changeront peut-être le visage de cette maladie et des services de réadaptation en déficience visuelle qui leur seront offerts.



## 8. Références

1. Abraham, P., Yue, H., & Wilson, L. (2010). Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *American Journal of Ophthalmology*, 150(3), 315-324.e311.
2. Access Economics Pty Limited. (2008). *The cost of vision loss in Canada*: Rapport rédigé pour le CNIB and the Canadian Ophthalmological Society. Récupéré du site <http://www.cnib.ca>.
3. Arbour, D. (2010). La dégénérescence maculaire : augmenter l'accès aux traitements par la collaboration interprofessionnelle. *L'Optométriste*, 32(2), 10-15.
4. Arbour, J.-D., Behar-Cohen, F., Labelle, P., & Sennlaub, F. (2010). *DMLA, la dégénérescence maculaire liée à l'âge*. Montréal: Annika Parance Éditeur, 127 pages.
5. Arias, L., Armada, F., Donate, J., Garcia-Arumi, J., Giralt, J., Pazos, B., et al. (2009). Delay in treating age-related macular degeneration in Spain is associated with progressive vision loss. *Eye*, 23(2), 326-333.
6. Association québécoise de la dégénérescence maculaire. Récupéré du site <http://www.aqdm.org/>.
7. Association québécoise de la dégénérescence maculaire. (2009). Récupéré du site <http://www.degenerescencemaculaire.ca/article.php?id=71>.
8. Bandukwala, T., Muni, R. H., Schwartz, C., Eng, K. T., & Kertes, P. J. (2010). Effectiveness of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration in a Canadian retina practice: A retrospective review. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 45(6), 590-595.
9. Brown, D. M., Michels, M., Kaiser, P. K., Heier, J. S., Sy, J. P., & Ianchulev, T. (2009). Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*, 116(1), 57-65.e55.
10. Buhrmann, R., Hodge, W., & Beardmore, J. (2007). *Foundations for a Canadian vision health strategy. Towards preventing avoidable blindness and promoting vision health*. Rapport préparé pour le National Coalition for Vision Health. Récupéré du site <http://www.visionhealth.ca/>.
11. CATT Research Group, Martin, D., Maguire, M., Fine, S., Ying, G., Jaffe, G., et al. (2012). Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. Two-year results. *Ophthalmology* 119(7), 1388-1398.
12. CATT Research Group, Martin, D., Maguire, M., Ying, G., Grunwald, J., Fine, S., et al. (2011). Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England Journal of Medicine*, 364(20), 1897-1908.
13. Cohen, S. Y., & Girmens, J. F. (2011). DMLA : les traitements à venir. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 34(7), 498-501.
14. Colquitt, J. L., Jones, J., Tan, S. C., Takeda, A., Clegg, A. J., & Price, A. (2008). Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 12(16), 12-22.
15. Cruess, A. F., Berger, A., Colleaux, K., Greve, M., Harvey, P., Kertes, P. J., et al. (2012). Canadian expert consensus: Optimal treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Canadian Journal of Ophthalmology / Journal Canadien d'Ophtalmologie*, 47(3), 227-235.
16. Gragoudas, E. S., Adamis, A. P., Cunningham, E. T. J., Feinson, M., & Guyer, D. R. (2004). Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *The New England Journal of Medicine*, 351, 2805-2816.
17. Hjelmqvist, L., Lindberg, C., Kanulf, P., Dahlgren, H., Johansson, I., & Siewert, A. (2011). One-year outcomes using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: Results of a

- prospective and retrospective observational multicentre study. *Journal of Ophthalmology*(Article ID 405724, 8 pages).
18. Jager, R. D., Mieler, W. F., & Miller, J. W. (2008). Age-related macular degeneration. *The New England Journal of Medicine*, 358, 2606-2617.
  19. Krüger Falk, M., Kemp, H., & Sorensen, T. L. (2013). Four-year treatment results of neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab and causes for discontinuation of treatment. *American Journal of Ophthalmology*, 155(1), 89-95.e83.
  20. Larouche, K., & Rochon, S. (2004). *Évaluation de la thérapie photodynamique pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) de type exsudatif avec néovascularisation sous-fovéale (AETMIS 04-05)*. Montréal: Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Récupéré du site <http://www.santecom.gc.ca/BibliothequeVirtuelle/AETMIS>.
  21. Lim, J. H., Wickremasinghe, S. S., Xie, J., Chauhan, D. S., Baird, P. N., Robman, L. D., et al. (2012). Delay to treatment and visual outcomes in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor for age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*, 153(4), 678-686.e672.
  22. Mandelcorn, E., & Mandelcorn, M. (2009). Mise à jour sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Ophthalmologie. Conférences scientifiques*, 7(5), 8 pages.
  23. Muzychka, M. (2009). *Analyse du contexte de la santé visuelle et de la perte de vision dans les provinces et territoires du Canada*. S.l.: Coalition nationale pour la santé visuelle. Récupéré du site <http://www.visionhealth.ca>.
  24. Regillo, C. D., Brown, D. M., Abraham, P., Yue, H., Ianchulev, T., Schneider, S., et al. (2008). Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *American Journal of Ophthalmology*, 145(2), 239-248.e235.
  25. Rosenfeld, P. J., Brown, D. M., Heier, J. S., Boyer, D. S., Kaiser, P. K., Chung, C. Y., et al. (2006). Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 355(14), 1419-1431.
  26. Rung, L., & Lovestam-Adrian, M. (2013). Three-year follow-up of visual outcome and quality of life in patients with age-related macular degeneration. [ressource électronique]. *Clinical Ophthalmology*, 7, 395-401.
  27. Sorensen, T. L., & Kemp, H. (2011). Ranibizumab treatment in patients with neovascular age-related macular degeneration and very low vision. *Acta Ophthalmologica*, 89, e97.
  28. Vedula, S. S., & Krzystolik, M. (2008). Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(2), Art. No.: CD005139.
  29. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, Chakravarthy, U., Adamis, A. P., Cunningham, E. T. J., Goldbaum, M., Guyer, D. R., et al. (2006). Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 113(9), 1508.e1501-1508.e1525.