

REPÈRES PRATIQUES

DMLA

Traitements d'avenir pour les DMLA atrophiques : mise au point



→ J.F. GIRMENS
CHNO
des Quinze-Vingts,
PARIS.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) fait l'objet d'un intérêt croissant en raison du vieillissement de la population, de l'augmentation considérable de la prévalence de l'affection au cours des dernières années, et enfin de l'apparition de thérapeutiques susceptibles de modifier le pronostic spontané péjoratif de la maladie.

Tandis que la dégénérescence maculaire exsudative a fait l'objet de progrès thérapeutiques majeurs avec l'apparition des anti-VEGF, jusqu'à présent, seuls les précurseurs de la maladie (drusen et altérations pigmentaires) bénéficient de cocktails de vitamines antioxydantes, suite aux résultats de l'étude AREDS [1], auxquels il est souvent proposé d'associer la prescription de pigments maculaires (lutéine et/ou zéaxanthine) et d'acides gras de type oméga-3.

Même s'il est de règle de poursuivre les cocktails vitaminiques précités, la dégénérescence maculaire atrophique à proprement parler constitue actuellement une impasse thérapeutique, en dehors de la rééducation basse vision. Pourtant, la forme atrophique est la plus fréquente (3,5 % de la population de plus de 75 ans est atteinte)... et les traitements anti-VEGF ne font que transformer les formes exsudatives en formes atrophiques !

Problématiques

Le développement de traitements de la DMLA atrophique se heurte à plusieurs problèmes.

1. Modèles

Il n'y a pas de modèle *in vitro* pour tester d'éventuels candidats, ni de modèle animal de DMLA. En effet, seuls quelques animaux sont pourvus d'une macula (primates et oiseaux) : si certains singes développent des drusen [2], les quelques tentatives de développement de modèle animal ne parviennent pas à reproduire la complexité de la pathologie humaine.

2. Critère d'évaluation

Par ailleurs, se pose le problème du critère d'évaluation. Le plus évident serait bien sûr l'évolution de l'acuité visuelle mais, du fait de la lenteur de progression de la maladie, il est difficile à utiliser en pratique. Des critères dits de substitution ont donc été proposés, comme par exemple la prévention de transformation en forme exsudative ou la réduction du nombre de traitements anti-VEGF (en supposant qu'un traitement contre la DMLA atrophique puisse également affecter les mécanismes sous-jacents de la néovascularisation). D'autres s'intéressent à la surface ou au volume des drusen, dont la modification peut être relativement facilement quantifiée par rétinophotographies ou par segmentation de coupes OCT. La surface d'atrophie délimitée à partir de clichés en autofluorescence est également un critère acceptable [3].

3. Quelle cible ?

Il est encore aujourd'hui difficile de déterminer quelle voie physiopathologique il est nécessaire (et suffisant) de cibler. Ainsi, différentes stratégies émergent, visant à stabiliser ou à retarder la progression de l'atteinte rétinienne :

- préserver les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire,
- prévenir les dommages oxydatifs,
- supprimer l'inflammation.

REPÈRES PRATIQUES

DMLA

Approches actuelles en développement

1. Préserver les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire

Indépendamment des mécanismes de la DMLA, tout traitement pouvant préserver les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire (EP) devrait pouvoir préserver la vision.

● Protéger contre l'ischémie

Une première approche consiste à préserver la rétine et la choroïde de l'ischémie. L'étude France-DMLA 2, étudiant l'intérêt de la trimétazidine, retrouvait une tendance au ralentissement du développement de l'atrophie sous traitement, mais sans pouvoir mettre en évidence de différence statistiquement significative. Des analyses *post hoc* ont cependant montré qu'une différence statistique entre les deux groupes existait chez les patients de moins de 75 ans, les hommes et les patients présentant à l'inclusion des altérations pigmentaires.

Un autre vasodilatateur (alprostadil, une prostaglandine E1) a vu son développement stoppé en cours de phase III, principalement en raison de problèmes méthodologiques (nombre de patients initialement prévu insuffisant).

● Neuroprotection

>>> CNTF

Le laboratoire Neurotech développe un implant (cellules encapsulées) à libération prolongée de CNTF (*Ciliary Neurotrophic Factor*). Après avoir démontré sa capacité à diminuer la dégénérescence des photorécepteurs chez l'animal [4], une étude de phase II a mis en évidence une moindre perte d'acuité visuelle chez les patients sous traitement *versus* placebo, ainsi qu'un ralentissement de la progression de l'atrophie et une augmentation de l'épaisseur maculaire. Ces données devront être confirmées par de plus vastes essais.

>>> Brimonidine

La brimonidine (bien connue des glaucomatologues) possédant des propriétés neuroprotectrices, le laboratoire Allergan conduit actuellement un essai de phase II chez des patients atteints d'atrophie géographique avec un implant intravitréen de brimonidine.

● Interférer avec le cycle visuel

Le cycle visuel est à l'origine de l'accumulation de déchets (lipofuscine, chromophore A2E...), dont l'élimination est alté-

rée avec l'âge. Il semble donc séduisant d'interférer avec ces mécanismes pour limiter au mieux cette accumulation.

>>> Le **fenretinide** est un rétinoïde synthétique qui empêche l'accumulation et l'absorption du rétinol par l'épithélium pigmentaire. En phase II, son administration (*per os*) a été bien tolérée, permettant une diminution de la croissance des plages d'atrophie, ce d'autant que les lésions initiales étaient de petite taille. Cependant, interférer avec le cycle visuel semble également pourvoyeur de troubles de la vision des contrastes...

>>> L'**ACU-4429** est un modulateur de RPE65, non rétinoïde : en ralentissant la conversion de all-trans-rétinol en 11-cis-rétinol, il ralentit le cycle visuel et diminue l'accumulation de A2E. Il semble bien toléré et une étude de phase II est en cours des patients atteints d'atrophie géographique.

>>> Ciblant plus spécifiquement la formation de drusen, **RN6G** est un anticorps anti-amyloïde β [5] administré par voie intraveineuse, actuellement en cours d'essai de phase Ib (administration répétée) chez des patients avec atrophie géographique épargnant le centre maculaire.

2. Prévenir les dommages oxydatifs

La rétine âgée réunit de multiples conditions pour subir un stress oxydatif : exposition à la lumière et à l'oxygène, perte de mécanismes de défense, accumulation de lipofuscine, activation de la cascade du complément, association avec d'autres facteurs de risque comme le tabagisme [6].

● AREDS

Succédant à l'étude AREDS, AREDS II vise à préciser le cocktail antioxydant (associé aux pigments maculaires et oméga-3) pour prévenir la progression de la dégénérescence maculaire, qu'elle soit atrophique ou exsudative. Les premiers résultats ne seront disponibles que dans plusieurs années.

● OT-551

Prodrogue lipophile (pouvant donc être administrée en collyre), l'OT-551 est convertie en tempol-H aux propriétés anti-radicaux libres, anti-inflammatoire, anti-angiogénique, etc. [7]. Une étude de phase II (OMEGA) dans l'atrophie géographique a été arrêtée au bout de 18 mois, faute d'efficacité, tandis qu'une autre étude sous l'égide du NEI semblait montrer des résultats favorables.

● Agoniste de la sérotonine

La tandospirone ou AL-8309B, agoniste sélectif de la sérotonine 1A, protège également contre le stress oxydatif en inter-

agissant avec la voie de survie Mek/Erk. Le recrutement de patients atteints d'atrophie géographique dans l'étude de phase III (GATE) est maintenant terminé et les patients sont en cours de suivi (24 mois).

3. Lutter contre l'inflammation

Depuis la publication en 2005 de l'association de certains polymorphismes génétiques sur le facteur H du complément avec un risque accru de développer une DMLA [8-11], l'inflammation apparaît comme un facteur pathogénique important de la maladie, cible potentielle donc d'éventuels traitements.

● Complément

Les premiers traitements "anti-compléments" (ciblant différentes fractions ou facteurs) sont déjà en développement.

Le plus avancé est un petit peptide qui se lie à la fraction C3 (empêchant l'isomérisation de C3a en C3b), appelé POT-4. Sous forme de gel dégradable administré par injection intravitréenne, les études en cours concernent des patients atteints de drusen ou de DMLA atrophique débutante.

D'autres inhibiteurs du complément sont en cours d'investigation : éculizumab (anticorps anti-C5), ARC-1905 (aptamer anti-C5), JPE1375 (antagoniste du récepteur au C5a), FCFD4514 S (anticorps anti-facteur D), TT30 (analogue du facteur H), TA106 (anticorps anti-facteur B)...

● Immunomodulateurs

L'acétate de glatiramère (utilisé dans la prévention des poussées de sclérose en plaques) est un immuno-modulateur également testé dans la dégénérescence maculaire atrophique. Administré par voie sous-cutanée, il a permis d'observer quelques cas de régression de drusen [12]. Une phase II/III est actuellement en cours.

Le sirolimus, macrolide immuno-suppresseur (inhibiteur de mTOR), utilisé notamment en prévention du rejet de greffes, pourrait voir ses indications étendues à l'ophtalmologie (actuellement testé dans la dégénérescence maculaire et l'œdème maculaire diabétique). Il présente la particularité d'être administré par voie sous-conjonctivale.

Conclusion

Après une période centrée essentiellement sur l'antiangiogénèse, la recherche dans le domaine de la DMLA est maintenant très active vers des stratégies thérapeutiques plus "physiopa-

POINTS FORTS

- ➞ Contrairement à la forme exsudative, la DMLA atrophique n'a pas bénéficié de progrès thérapeutique majeur.
- ➞ L'évaluation de nouvelles thérapeutiques se heurte à certaines problématiques, comme l'absence de modèle animal satisfaisant ou la difficulté de choisir d'un critère d'évaluation.
- ➞ De nombreuses pistes sont actuellement explorées, de la neuroprotection aux anti-inflammatoires et modulateurs du complément, en passant par la lutte contre le stress oxydatif.
- ➞ En attendant, lorsque la perte de vision centrale n'a pu être évitée, il ne faut pas oublier l'intérêt de la prise en charge de la basse vision (qui elle aussi pourrait bénéficier de progrès technologiques, comme la réalité augmentée).
- ➞ Outre ralentir, voire stopper l'évolution de la dégénérescence, il sera peut-être envisageable dans un avenir proche de régénérer la rétine (cellules souches ?) ou de la remplacer (prothèses rétinienne ?).

thologiques" pouvant bénéficier aux patients atteints de DMLA atrophique. Cependant, ces nouvelles "pistes" nécessiteront encore plusieurs années de développement.

Elles pourront s'associer aux approches visant à restaurer la fonction visuelle, telles que rééducation basse vision, lunettes "informatives" faisant appel à la réalité augmentée, thérapie génique, cellules souches, rétine artificielle...

Bibliographie

1. 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: 1417-1436.
2. KADZU S, TANITO M, OHIRA A *et al*. Immunohistochemical analysis of aldehydemodified proteins in drusen in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Exp Eye Res*, 2008; 86: 856-859.
3. CSAKY KG, RICHMAN EA, FERRIS FL 3RD. Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008; 49: 479-489.
4. TAO W, WEN R, GODDARD MB *et al*. Encapsulated cell-based delivery of CNTF reduces photoreceptor degeneration in animal models of retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002; 43: 3292-3298.
5. DING JD, LIN J, MACE BE *et al*. Targeting age-related macular degeneration with Alzheimer's disease based immunotherapies: anti-amyloid-beta antibody attenuates pathologies in an age-related macular degeneration mouse model. *Vision Res*, 2008; 48: 339-345.

REPÈRES PRATIQUES

DMLA

6. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology*, 2000; 107: 2224-2232.
7. TANITO M, LI F, ELLIOTT MH *et al.* Protective effect of TEMPOL derivatives against light-induced retinal damage in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007; 48: 1900-1905.
8. HAGEMAN GS, ANDERSON DH, JOHNSON LV *et al.* A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005; 102: 7227-7232.
9. EDWARDS AO, RITTER R, 3RD, ABEL KJ *et al.* Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*, 2005; 308: 421-424.
10. HAINES JL, HAUSER MA, SCHMIDT S *et al.* Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*, 2005; 308: 419-421.
11. KLEIN RJ, ZEISS C, CHEW EY *et al.* Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*, 2005; 308: 385-389.
12. LANDA G, BUTOVSKY O, SHOSHANI J *et al.* Weekly vaccination with Copaxone (glatiramer acetate) as a potential therapy for dry age-related macular degeneration. *Curr Eye Res*, 2008; 33: 1011-1013.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.