

BRÈVES

Traitement de la DMLA atrophique

MATA NL, LICHTER JB, VOGEL R. Investigation of oral fenretinide for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Retina*, 2013, 33 : 498-507.

Bien que la pathogénie des formes atrophiques de la DMLA (fig. 1) reste mal élucidée, plusieurs pistes thérapeutiques sont envisagées visant à ralentir l’extension des plages d’atrophie (fig. 2). Parmi celles-ci, le fenrétinide, administrable par voie orale, diminue l’apport du rétinol au niveau de la rétine et de l’épithélium pigmentaire (EP) en bloquant sa protéine de transport sérique, la *Retinol Binding Protein* (RBP). Le fenrétinide (N-(4-hydroxy) rétinamide, 4-HPR) est un dérivé synthétique de la vitamine A qui agit comme un leurre vis-à-vis de la RBP.

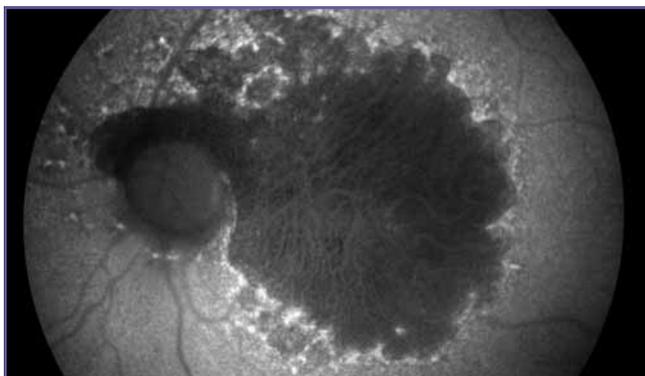


FIG. 1 : Atrophie géographique étendue à l’ensemble de la macula (cliché en autofluorescence sur Topcon).

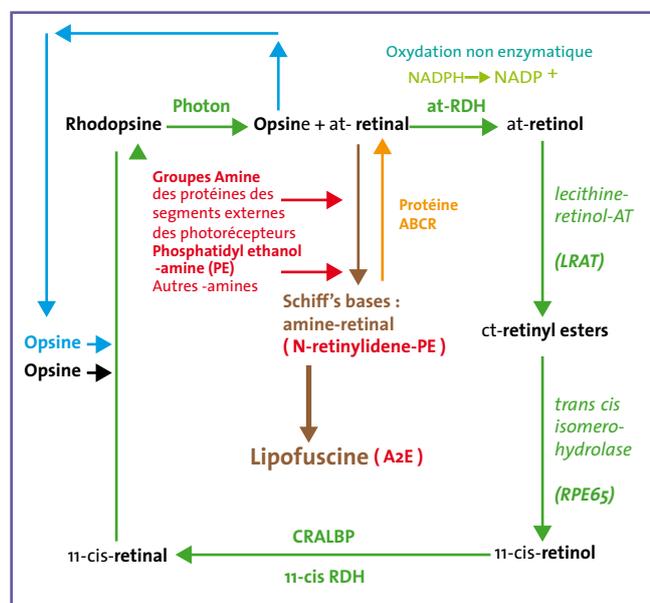


FIG. 2 : Cycle de la vision : La voie produisant la lipofuscin et l’A2E est indiquée en marron.

Pistes thérapeutiques
◆ Prévenir la perte des photorécepteurs <i>Neuroprotection (CNTF)</i>
◆ Diminuer l’inflammation <i>Voie du complément (POT-4, Eculizumab...)</i>
◆ Prévenir les dégâts oxydatifs <i>AREDS 2</i> <i>Interagir avec le cycle de la vision (Fenrétinide)</i>
◆ Formes évoluées <i>Moyens optiques</i>

TABLEAU 1 : Diverses pistes pour le traitement de la DMLA atrophique.

Le rétinol intervient dans le cycle de la vision (Tableau 1) et, parmi ses métabolites, l’A2E (N-retinylidene-N-retinylethanolamine), le principal composant de la lipofuscin de l’épithélium pigmentaire, a de nombreuses propriétés toxiques qui peuvent en faire un élément de la pathogénie de l’affection.

Avec l’âge et l’exposition à la lumière, l’A2E s’accumule dans les phago-lysosomes de l’EP. Il serait responsable de la production de radicaux libres, d’une altération de la fonction des lysosomes [1, 2]. L’A2E aurait un rôle pro-apoptotique sur les cellules de l’EP [3], il activerait la cascade du complément. Enfin, à des concentrations élevées, il pourrait agir comme un détergent cationique vis-à-vis des membranes biologiques [4].

Dans cette étude de phase II, les auteurs ont donc testé l’efficacité du fenrétinide (100 et 300 mg par jour, par voie orale) pour ralentir l’extension des lésions chez les patients atteints d’atrophie géographique. Il s’agissait d’un essai prospectif en double insu avec groupe placebo. L’étude a inclus 246 patients sur 30 sites cliniques aux États-Unis.

Les auteurs montrent que l’administration orale de fenrétinide induisait une réduction réversible et dose-dépendante des taux sériques de complexes RBP-Rétinol chez les patients traités. Cette réduction des taux sériques était associée à une tendance à la diminution de l’extension des plages d’atrophie.

En particulier, les patients qui recevaient 300 mg/j de fenrétinide qui ont présenté une diminution des niveaux de rétinol sérique ont eu une réduction moyenne de 0,33 mm² dans le taux de croissance de la lésion par an par rapport aux sujets du groupe placebo (1,70 mm²/an vs 2,03 mm²/an, respectivement, P = 0,1848).

Dans cette étude, le traitement par fenrétinide a également réduit l’incidence de la néovascularisation choroïdienne (réduction d’environ 45 % du taux d’incidence dans les groupes de fenrétinide combinés par rapport au placebo, P = 0,0606). Cet effet thérapeutique n’était pas dose dépendante et correspond aux propriétés anti-angiogéniques de la molécule, déjà observés par ailleurs.

Les auteurs concluent que cette étude de phase II confirme le profil de sécurité de la molécule déjà observée dans d'autres pathologies et incite à réaliser une étude de phase III pour le traitement de l'atrophie géographique.

Le fennétinide a été utilisé dans diverses pathologies au cours des 25 dernières années (polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, divers cancers...). Bien que la molécule ait eu une efficacité limitée dans ces pathologies, son innocuité et sa bonne tolérance sont considérées comme démontrées. Un effet secondaire observé dans tous les essais cliniques est une adaptation retardée à l'obscurité (héméralopie) en rapport avec les niveaux réduits de rétinol dans le cycle de la vision.

Bibliographie

1. SPARROW JR, ZHOU J, BEN-SHABAT S *et al.* Involvement of oxidative mechanisms in blue-light-induced damage to A2E-laden RPE. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002; 43: 1 222-1 227.
2. FINNEMANN SC, LEUNG LW, RODRIGUEZ-BOULAN E. The lipofuscin component A2E selectively inhibits phagolysosomal degradation of photoreceptor phospholipid by the retinal pigment epithelium. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 2002; 99: 3 842-3 847.
3. SUTER M, REME C, GRIMM C *et al.* Age-related macular degeneration. The lipofuscin component N-retinyl-N-retinylidene ethanolamine detaches proapoptotic proteins from mitochondria and induces apoptosis in mammalian retinal pigment epithelial cells. *J Biol Chem*, 2000; 275: 39 625-39 630.
4. DE S, SAKMAR TP. Interaction of A2E with model membranes. Implications to the pathogenesis of age-related macular degeneration. *J Gen Physiol*, 2002; 120: 147-157.

DEP vascularisés : prédire les retraitements

PENHA FM, GREGORI G, GARCIA FILHO CA *et al.* Quantitative Changes in Retinal Pigment Epithelial Detachments As A Predictor for Retreatment With Anti-VEGF Therapy. *Retina*, 2013; 33: 459-66.

Les soulèvements vascularisés de l'épithélium pigmentaire (DEP) constituent une forme particulière de néovascularisation occulte qui pose des problèmes thérapeutiques quotidiens aux rétiniologues [1]. En effet, leur évolution difficilement prévisible et la possibilité de survenue d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire maculaire en ont fait des "persona non grata" pour toutes les études pivots des traitements de la DMLA depuis la PDT jusqu'aux anti-VEGF. En dehors des résultats d'études pilotes, il est donc difficile pour les praticiens de trouver des éléments de référence pour guider le traitement initial de ces DEP et encore davantage pour guider le rythme des retraitements par anti-VEGF. La seule étude multicentrique réalisée sur grand échantillon incluant des DEP vascularisés est l'étude CATT [2].

En pratique, il est fréquent de parvenir à assécher un décollement séreux rétinien (DSR) associé à un DEP, de diminuer tout au moins l'épaisseur du DEP et de parvenir à une certaine amélioration fonctionnelle. Le jeu des retraitements consiste alors à

maintenir l'évolution fonctionnelle en traitant en PRN suivant la mesure de l'épaisseur maculaire en OCT et la reprise ou non d'un DSR. Une situation courante est celle d'une majoration de l'épaisseur du DEP sans modification fonctionnelle ni reprise du DSR. Dans cette situation, il est difficile de déterminer s'il faut retraiter ou non...

Les auteurs de cette étude rétrospective réalisée au *Bascolm Palmer Eye Institute* dans l'équipe de Phil Rosenfeld ont utilisé l'OCT en spectral domain pour mesurer a posteriori la surface et le volume du DEP chez des patients traités par anti-VEGF. Ils ont cherché à évaluer la relation entre les fluctuations du volume du DEP et les retraitements guidés par l'évolution fonctionnelle et la reprise des phénomènes exsudatifs.

L'utilisation de l'OCT spectral pour évaluer le volume du DEP rompt finalement avec l'imagerie traditionnelle des DEP en angiographie qui analysait surtout l'évolution de leur surface et le risque de déchirure à travers des signes indirects [3].

L'étude reprend les cas de 14 patients avec un DEP vascularisé, suivis entre novembre 2008 et janvier 2011, traités par anti-VEGF suivant un schéma PRN et bénéficiant à chaque consultation de contrôle d'un OCT Cirrus. Dans l'ensemble du suivi de ces 14 yeux, à l'issue de 57 consultations, les rétiniologues prenant en charge les patients n'avaient pas retenu d'indication de retraitement. En reprenant les données de l'OCT SD de ces 57 consultations, les auteurs de l'article ont mesuré une augmentation de volume du DEP pour 8 consultations. Dans ces 8 cas, un traitement s'est avéré nécessaire lors de la consultation suivante (sur la base d'une reprise du DSR ou de l'œdème rétinien). Pour les 49 autres consultations, le volume du DEP n'avait pas augmenté et aucun traitement n'a été nécessaire lors de la consultation de suivi suivante.

Les auteurs concluent qu'une quantification de la variation du volume du DEP pourrait être un critère précoce de retraitement des patients présentant cette forme complexe de néovascularisation occulte de la DMLA.

Bibliographie

1. GASS JD. Pathogenesis of tears of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol*, 1984; 68: 513-519.
2. MARTIN DF, MAGUIRE MG, YING GS *et al.* CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2011; 364: 1 897-1 908.
3. COSCAS G, KOENIG F, SOUBRANE G. The pretear characteristics of pigment epithelial detachments. A study of 40 eyes. *Arch Ophthalmol*, 1990; 108: 1 687-1 693.

T. DESMETTRE

Centre de Rétine Médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.