

LE DOSSIER Quoi de neuf en DMLA ?

Dégénérescence maculaire liée à l'âge atrophique : pronostic, évolution, espoirs thérapeutiques

RÉSUMÉ : La DMLA atrophique est la perte irréversible des photorécepteurs. La forme évoluée est l'atrophie géographique avec la perte définitive de la vision centrale. Elle correspond à 15 % de risque, comparable au pourcentage de survenue de la DMLA exsudative.

Les progrès de la recherche ont permis d'établir un rôle important de la génétique et de l'inflammation par l'intermédiaire de la voie alternative du complément dans la physiopathologie de l'évolution.

Les recherches thérapeutiques s'appuient sur les différents mécanismes physiopathologiques, essentiellement sur le blocage de la cascade du complément afin d'éviter la progression de l'atrophie. Des études sur la présence de nucléotides spécifiques dans la DMLA associés semblent aggraver l'évolution, mais favoriser en revanche la réponse au traitement. Ces hypothèses sont évaluées dans un essai clinique de phase III avec le lampalizumab anti-facteur D en intravitréen mensuel, avec la présence du facteur CFI associé au CFH.

Lorsque l'atrophie est très étendue, il est nécessaire d'avoir recours à la thérapie cellulaire avec les greffes de cellules souches.



→ C. FRANÇAIS
Centre d'Ophthalmologie, PARIS.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) atrophique ou atrophie géographique (AG) correspond à la perte de la couche des photorécepteurs de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire associée à un amincissement de la choroïde ainsi que de la rétine.

Cette dégénérescence maculaire atrophique apparaît généralement en parafovéolaire par plages confluentes, et progresse de façon centrifuge autour du centre pour ne l'atteindre qu'en fin d'évolution, s'accompagnant d'une perte de la vision centrale irréversible.

La DMLA atrophique est la plus fréquente des formes de DMLA puisque, jusqu'à il y a quelques années, elle correspondait à 85 % des patients atteints contre 15 % dans la forme exsudative. En effet, grâce aux études AREDS [1],

on différencie la DMLA en plusieurs stades :

- le stade débutant avec des drusen de petite taille < 63 μ ;
- le stade de maculopathie liée à l'âge où la taille des drusen augmente (entre 63 μ et 125 μ m). À ces stades, le patient ne présente pas de gêne visuelle. La présence de drusen de plus grande taille (> 125 μ), associés plus ou moins des migrations pigmentées avec présence de pseudodrusen réticulés, marque l'évolution vers la forme intermédiaire de DMLA atrophique où apparaissent quelques petites zones d'altération et d'atrophie de l'épithélium pigmentaire ;
- le stade d'atrophie géographique correspond à 10-15 % des formes d'évolution grave avec perte de la vision centrale. La durée moyenne d'évolution varie de 2,5 ans à 6 ans si des zones d'hypopigmentation sont présentes [2].

La physiopathologie

Il y aurait au départ une déprivation nutritionnelle des cellules de l'épithélium pigmentaire liée à un épaississement de la membrane de Bruch par accumulation de *Basal laminar deposit* (BLamD), puis la présence de drusen avec accumulation de lipides, un stress oxydatif de l'épithélium pigmentaire lié à la lumière et finalement l'accumulation de lipofuscine dans les ribosomes de l'épithélium pigmentaire empêchant les échanges avec la choroïde. Il existerait également une atteinte inflammatoire de la rétine et/ou de l'épithélium pigmentaire par dysrégulation de la voie du complément associée à une insuffisance vasculaire de la choroïde qui est amincie. Le phénomène déclencheur initial n'est pour l'instant toujours pas connu.

Cela aboutirait à une confluence des larges drusen avec apparition de zones d'atrophie délimitées de l'EP, s'ensuivant d'une perte des photorécepteurs sus-jacents avec amincissement de la rétine (**fig. 1**).

Facteurs génétiques de la DMLA

Les études de population et des familles atteintes de DMLA ont mis en évidence des facteurs de prédisposition génétique, augmentant le risque d'évolutivité de 55 à 57 %.

Des études récentes ont mis en évidence un polymorphisme nucléaire codant pour les facteurs du complément H, I et B ainsi que 2 et 3, impliquant ainsi l'action du complément dans la physio-

pathologie de la DMLA intermédiaire et avancée. Il a également été récemment montré que la présence du facteur CFI, régulateur négatif de la voie du complément est un facteur de risque élevé de DMLA [3].

Les signes cliniques

La DMLA atrophique débute souvent avec une gêne visuelle, sur la vision des contrastes avec besoin de plus de lumière pour effectuer les actes de la vie nécessitant une vision de près. Les patients se plaignent également d'un passage difficile dans les changements de luminosité. La vision est longtemps conservée jusqu'à l'atteinte du centre de la macula par l'atrophie géographique, qui aboutit à un scotome central. On constate alors une perte importante

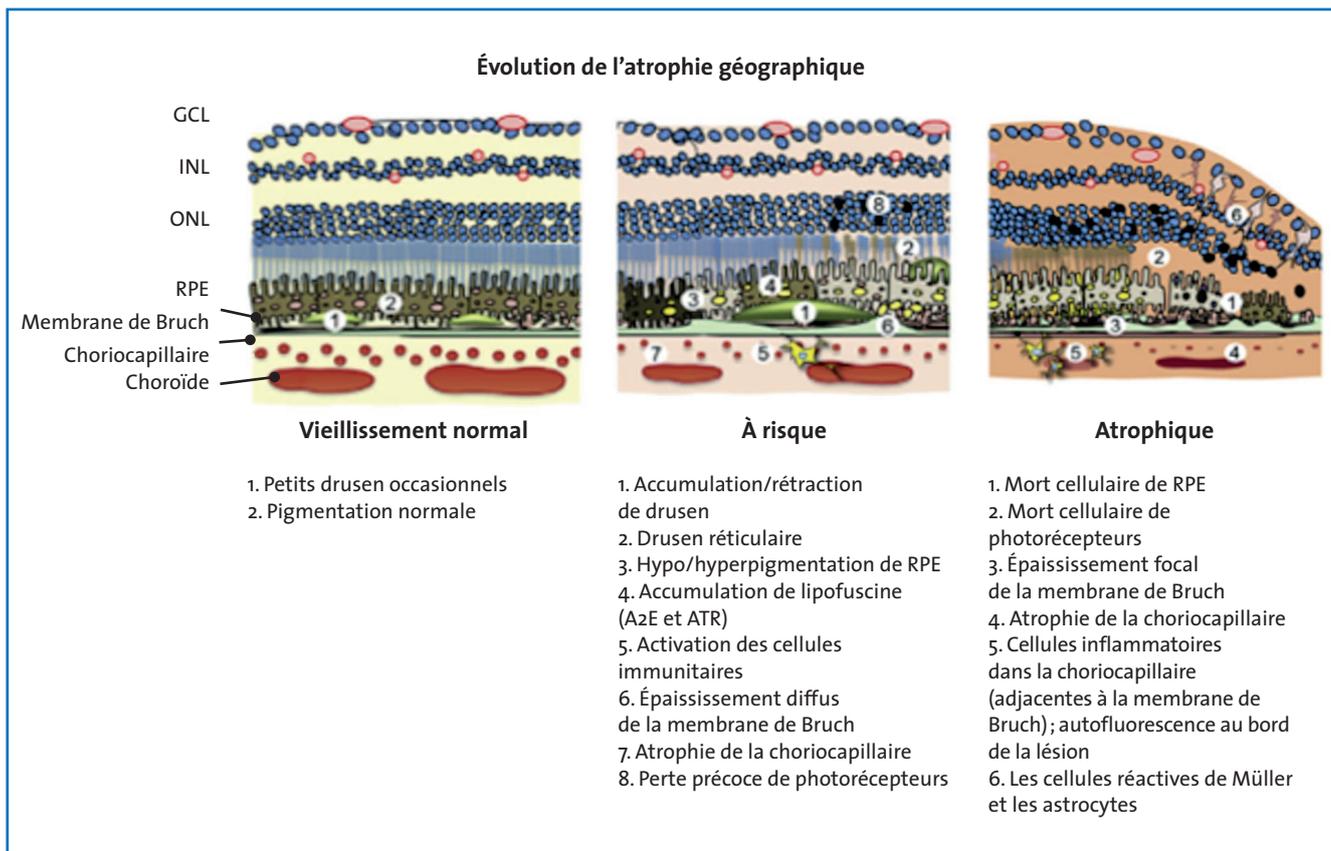


Fig. 1 : Différents stades d'évolution de la DMLA atrophique, d'après F. Holz.

LE DOSSIER

Quoi de neuf en DMLA ?

de la qualité de vie, puisque non seulement les patients ne peuvent plus lire mais aussi plus conduire, entraînant ainsi une perte de leur autonomie. Ils gardent bien sûr une vision périphérique résiduelle, puisqu'ils ne sont jamais aveugles.

L'imagerie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge atrophique

>>> Les photographies du fond d'œil peuvent montrer des modifications de contraste au niveau de la région maculaire telles que des remaniements pigmentés. Le cliché de référence pour étudier la taille et l'extension de cette DMLA atrophique est celui en autofluorescence en lumière bleue, qui montre les zones d'hypo fluorescence correspondant à la perte des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire associées à une bordure hyperautofluorescente, liée à l'accumulation de lipofuscine et de matériel de dégradation dans l'épithélium pigmentaire altéré (fig. 2A et 2B).

>>> L'examen en tomographie par cohérence optique (*Optical coherence*

tomographie [OCT]) va objectiver la disparition des lignes externes correspondant aux articles externes des photorécepteurs, montrant un amincissement de la rétine et des couches de la choroïde. Les coupes OCT passant par les zones d'hyperautofluorescence révèlent des petites mottes hyperréfléctives situées entre l'épithélium pigmentaire et les couches des photorécepteurs (fig. 2C). Des logiciels de numérisation d'image peuvent permettre de quantifier la surface de cette atrophie et de la comparer au cours de l'évolution, comme le programme Region Fender développé par la société Heidelberg.

L'évolution de la dégénérescence maculaire liée à l'âge atrophique

L'évolution est extrêmement lente: le passage de la maculopathie liée à l'âge vers la DMLA intermédiaire puis vers la DMLA atrophique avec mort des photorécepteurs se fait sur plusieurs années (fig. 3). Le risque de transformation en une forme exsudative est de 10 à 15 % (fig. 4). Le facteur de risque principal est l'âge.

Des conseils d'hygiène de vie pourraient éventuellement réduire le risque de passage vers ces formes graves comme l'arrêt du tabac, une alimentation plus riche en antioxydants, des verres filtrant les ultraviolets ainsi que la lutte contre l'obésité.

Cependant, les résultats des études AREDS ne montrent pas d'efficacité des compléments alimentaires dans l'évolution de l'atrophie géographique. Il n'y a donc toujours pas de traitement prouvé.

Les facteurs de risque de progression sont essentiellement basés sur les clichés en autofluorescence, en particulier sur l'aspect de l'hyperautofluorescence qui s'associe aux zones d'hypoautofluorescence correspondant à l'atrophie. Dans l'étude FAM, les auteurs notent une vitesse de progression différente selon le type d'hyperautofluorescence: la présence d'une hyperfluorescence ponctuelle ou d'une hyperautofluorescence en bande serait associée à des vitesses de progression qui iraient de 0,02 mm² à 2,52 mm² par an, respectivement [4].

Le type de l'hyperautofluorescence est le plus souvent identique sur les deux yeux d'un même patient, avec une vitesse d'évolution qui peut néanmoins être variable dans chaque œil.

R. Spaide a également montré que la présence de pseudodrusen réticulés était un facteur de risque évolutif de la DMLA, et que leur disparition s'associait à celle des couches externes avec un passage de la maculopathie liée à l'âge à la DMLA [5].

Stratégies thérapeutiques émergentes

Actuellement, il n'y a aucun traitement de la DMLA atrophique avérée. Les recherches thérapeutiques, dans



FIG. 2 : Les clichés couleur et en autofluorescence.

LE DOSSIER

Quoi de neuf en DMLA ?

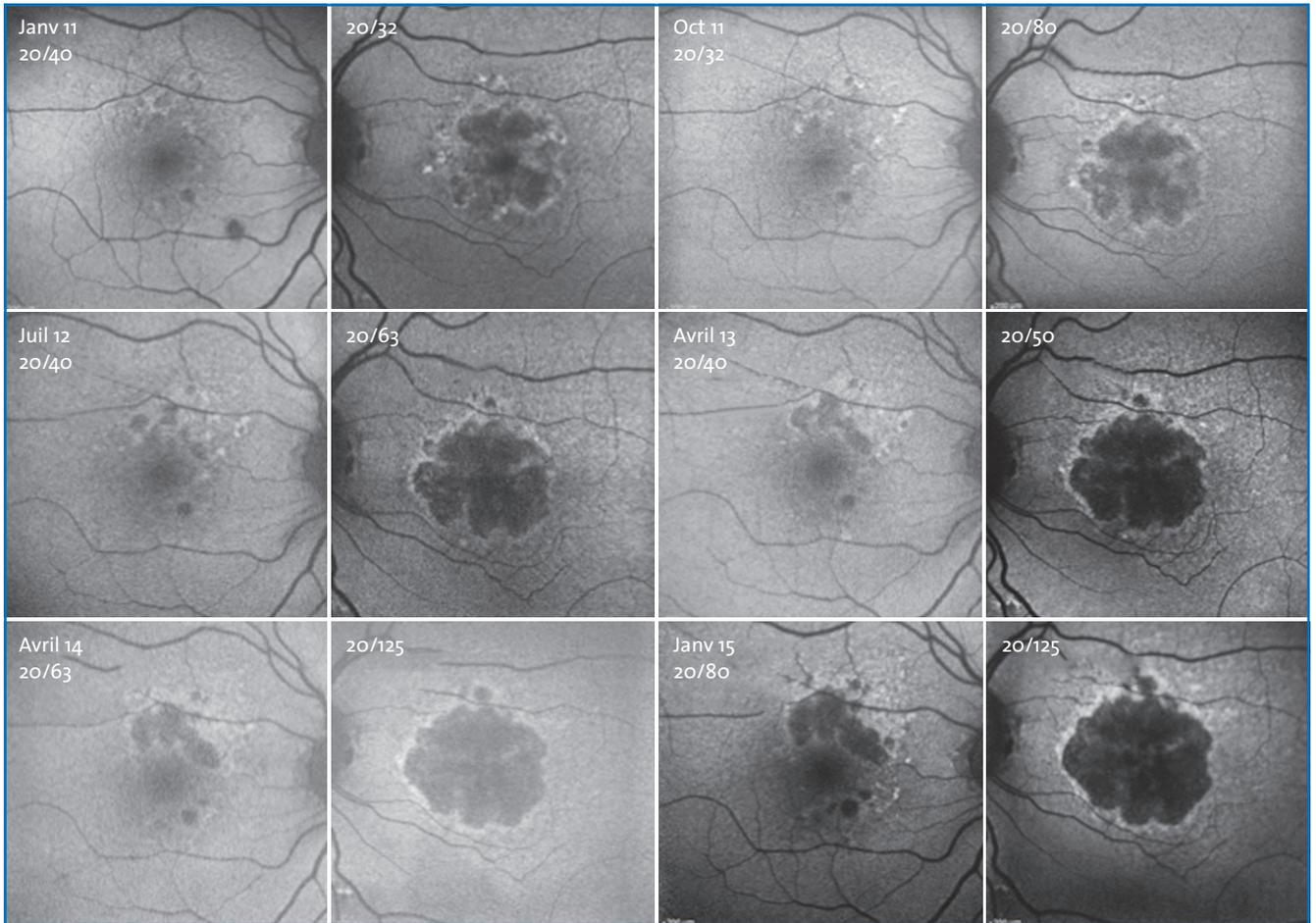


FIG. 3 : Évolution au cours des années de 2 patients ayant une vitesse d'évolution différente selon l'œil.

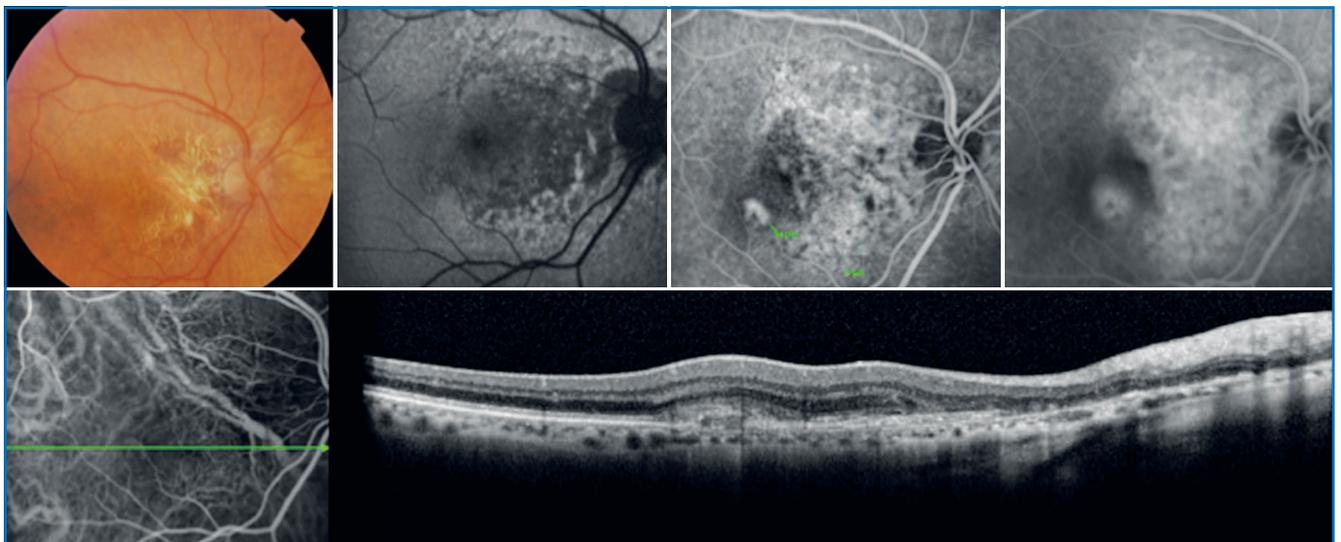


FIG. 4 : Développement de néovaisseaux choroïdiens en bordure de zone d'atrophie.

l'espoir de ralentir la progression de l'atrophie, sont ciblées sur la préservation ou la restauration des cellules de l'épithélium pigmentaire (EP) ou des photorécepteurs (modulation du cycle visuel), tout en maintenant un flux correct dans la choriocapillaire, réduisant l'accumulation des β -amyloïdes dans la membrane basale et le stress oxydatif, évitant les dépôts de toxine et diminuant l'inflammation (fig. 5). Plusieurs études sont en cours pour évaluer l'efficacité dans le ralentissement de la progression de l'atrophie [6].

1. Modulation du cycle visuel

L'objectif est d'éviter l'accumulation de lipofuscine par la **Fenretinide** (Sirion Therapeutics). Il s'agit d'un analogue du rétinol (vitamine A), qui inhibe l'acquisition du rétinol par l'EP et prévient l'accumulation de lipofuscine. La phase II, effectuée aux États-Unis, a inclus 246 patients. Les résultats montrent une réduction réversible et dose-dépendante des taux sériques du complexe RBP-rétinol (*Retinol-binding protein*) associée à une diminution de l'extension des plages d'atrophie (300 mg) non suffisamment significatifs pour obtenir l'approbation de la FDA (Food and Drug Administration) [7].

2. Neuroprotection

Cette stratégie aurait pour but de diminuer la perte des photorécepteurs et réduire l'apoptose: le **brimonidine tartrate (Allergan)** est un implant intravitréen injecté tous les 6 mois.

Les résultats de la phase II sont encourageants sur le ralentissement de l'atrophie, mais trop de dosages ont été testés. Une nouvelle phase IIb est en cours d'enrôlement (étude BEACON).

3. Dépôts de β -amyloïdes

Des dépôts de type β -amyloïdes accumulés dans les drusen ont été retrouvés

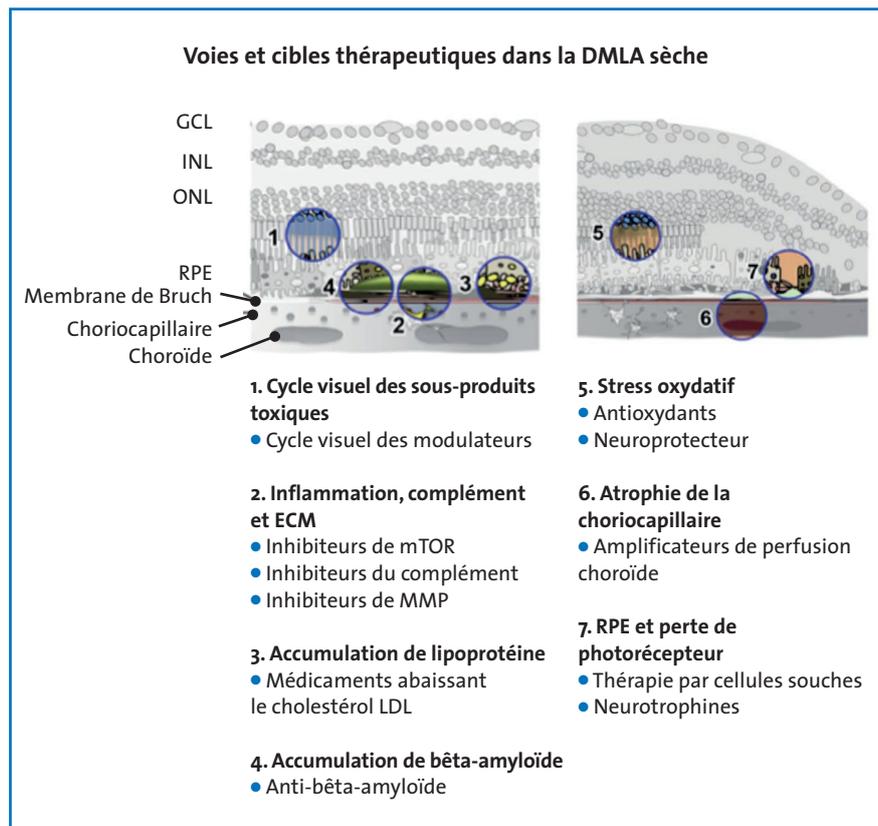


FIG. 5 : Schéma des recherches thérapeutiques basées sur la physiopathologie, d'après F. Holz.

dans certaines glomérulonéphrites et à la maladie d'Alzheimer [8]. L'étude par injection intraveineuse **GSK933776** – inhibiteur de la séquence N-terminal de β -amyloïde – pourrait réduire leur accumulation dans la membrane basale de l'EP, améliorant les échanges avec la choroïde. GSK933776 est un anticorps monoclonal injecté en intraveineux mensuel, avec une affinité pour la terminaison N des β -amyloïdes associée à une action anti-inflammatoire de la portion Fc (fragment cristallisable). Une étude de phase II avec suivi de 18 mois est actuellement en cours avec des résultats attendus courant 2016.

4. Améliorer la perfusion choroïdienne

Le complexe EP/membrane de Bruch et choriocapillaire permet à la choroïde d'apporter tous les nutriments néces-

saires aux photorécepteurs, notamment 90 % de l'oxygène consommé par les photorécepteurs dans l'obscurité. Toute interruption du flux choroïdien entraîne une atteinte de ces cellules. Les mesures de l'épaisseur choroïdienne en SD-OCT montre une diminution de la choriocapillaire dans certaine forme de DMLA atrophique, et serait un facteur péjoratif de l'évolution des pseudo-drusen réticulés. Une étude française a montré l'absence d'efficacité de la trimétazidine sur l'évolution de la DMLA atrophique [9].

5. Les stratégies bloquant la voie alternative du complément (fig. 6)

En inhibant la formation C5 en C5a et C5b, on réduirait l'inflammation et la production des MAC (*Membrane attack complex*). Plusieurs molécules sont en cours d'évaluation :

LE DOSSIER

Quoi de neuf en DMLA ?

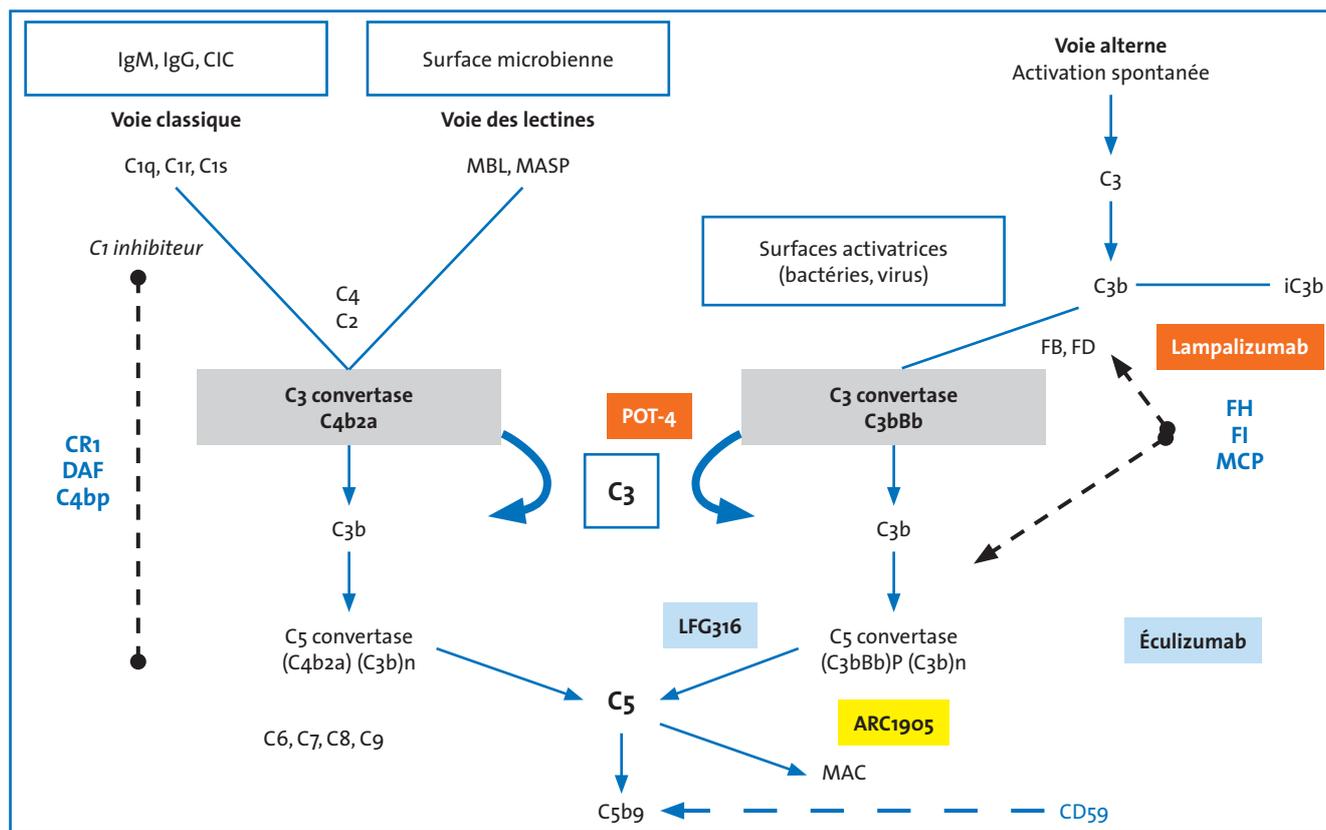


FIG. 6 : Site d'action des différents essais cliniques bloquant la voie alternative du complément.

- **Éculizumab** en injection intraveineuse mensuelle (étude COMPLETE) n'a pas apporté de résultats significatifs sur la progression de l'atrophie.
- **LFG316** (Novartis) intravitréen mensuel : la phase II est toujours en cours depuis 2013.
- **ARC1905**, *pegylated aptamer* anti-C5, agirait en aval de l'activation de C5. Sa petite taille entraînerait peu de réaction d'hypersensibilité. Déjà testé *versus* Lucentis® dans la DMLA exsudative sans résultats significatifs, une phase II-III est en cours de mise en place pour la DMLA atrophique.
- Les molécules anti-C3 inhiberaient les trois voies majeures de l'activation du complément.
- Le **Pot-4** (Alcon) prévient la transformation de C3 en C3a-C3b.
- Le **lampalizumab** (Roche) anti-facteur D, inhibiteur sélectif, bloque la cascade C3-C3a, C3b. La phase II (étude

MAHALO) est terminée et montre la réduction de l'extension de l'atrophie, d'autant plus que les patients sont porteurs du facteur I associé au CFH (*Complement factor H*), IVT mensuelles avec suivi de 18 mois. Les études de phase III (CHROMA, SPECTRIC), évaluant la relation entre un nucléotide spécifique (*Cleavage factor I* [CFI]) associé à l'AG, son évolution ainsi que la réponse au lampalizumab, sont en cours d'inclusion en France et concernent les patients présentant une DMLA atrophique bilatérale (sans antécédents de néovascularisation sur un des deux yeux).

6. Les thérapies cellulaires

Le but est de remplacer les cellules de l'EP ou les photorécepteurs déficients par des greffes de cellules embryonnaires selon deux approches possibles :

- le **remplacement cellulaire** par expansion et différenciation des cellules souches avec production de cellules capables de remplacer un tissu endommagé et ainsi restaurer une fonction ;
- l'**approche trophique** consiste à entraîner une expansion sans différenciation des cellules souches. Le but est de sauvegarder ou de réparer les tissus endommagés par l'intermédiaire des cytokines et des interactions cellulaires pour maintenir une fonction tissulaire. De nombreuses études de phase I/II sont en cours d'inclusion. Une bonne tolérance est constatée à ce jour, sans formation de tumeur ni réaction immunitaire [10].

Conclusion

Il n'existe toujours pas de traitement dans la DMLA atrophique. De nom-

breuses études ont été promues avec beaucoup d'espoir déçus, et des résultats ne permettent pas la mise en place de phase III incluant un plus grand nombre de patients. Actuellement, le seul espoir thérapeutique pour nos patients est de pouvoir participer aux études cliniques en cours d'inclusion.

Bibliographie

1. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report 11. *Arch Ophthalmol*, 2003; 121:1621-1624.
2. FERRIS FL 3rd *et al.* Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2013;120:844-851.
3. FRITSCHÉ LG *et al.* AMD Gene Consortium. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet*, 2013; 45:433-439, 439e1-2.
4. FLECKENSTEIN M *et al.* FAM Study Group. Concordance of disease progression in bilateral geographic atrophy due to AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:637-642.
5. SPAIDE R. Outer retinal atrophy after regression of subretinal drusenoid deposits as a newly recognized form of late age-related macular degeneration. *Retina*, 2013;33:1800-1808.
6. HOLZ FG *et al.* Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology*, 2014;121:1079-1091.
7. MATA NL *et al.* Investigation of oral fenretinide for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Retina*, 2013;33:498-507.
8. JOHNSON LV *et al.* The Alzheimer's A beta-peptide is deposited at sites of complement activation in pathologic deposits associated with aging and age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002;99:11830-11835.
9. COHEN SY *et al.* Randomized clinical trial France DMLA2: effect of trimetazidine on exudative and nonexudative age-related macular degeneration. *Retina*, 2012;32:834-843.
10. SCHWARTZ SD *et al.* Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet*, 2012;379:713-720.

L'auteure a déclaré être consultante pour les laboratoires Allergan, Bayer, Novartis et Roche.