

## L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf en DMLA ?



**T. DESMETTRE**

Centre de Rétine Médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE,  
Queen Anne St. Medical Centre, LONDRES.

**M**algré ou en partie grâce à la pandémie qui a pu favoriser l'activité d'écriture, l'actualité concernant la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) reste riche cette année, avec des sujets concernant la pathogénie des lésions élémentaires, les protocoles de traitement et les nouveautés thérapeutiques. Nous reprenons ici les éléments qui nous ont semblé les plus marquants.

### Imagerie et pathogénie des lésions élémentaires

#### 1. Drusen cuticulaires

Les drusen cuticulaires (DC) étaient autrefois appelés dépôts laminaux basaux. Ils sont habituellement repérés chez des patients d'une cinquantaine d'années, souvent de sexe féminin. L'importance de leur diagnostic repose

classiquement sur la possibilité de constitution d'un dépôt de matériel sous-rétinien qui simule un décollement séreux rétinien (DSR) [1]. L'aspect de pseudo-DSR observé en OCT peut faire craindre à tort la présence de néovaisseaux choroïdiens qui imposerait des traitements.

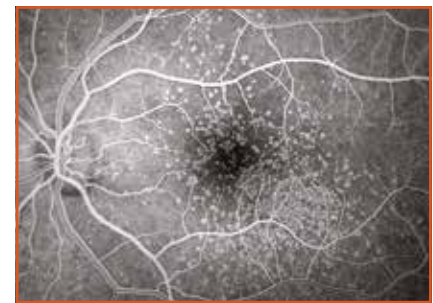
Le diagnostic de ces drusen est facile en angiographie à la fluorescéine, avec l'aspect de "ciel étoilé" dès les temps précoces de la séquence (**fig. 1**) [2]. Cet aspect a pu être corrélé avec la composition des DC pauvres en lipides neutres et riches en phospholipides [3]. L'autofluorescence est maintenant davantage utilisée en pratique courante et ces drusen peuvent être repérés sous la forme de points noirs non confluent, parfois entourés d'un halo autofluorescent (**fig. 2**) [4]. Une étude avait montré la localisation des DC entre la membrane basale de l'épithélium pigmentaire et la couche collagène interne de la membrane de Bruch, tout comme les drusen séreux [5].

Une étude publiée par l'équipe de Yannuzzi permet peut-être de relativiser le discours parfois rassurant à propos de ces drusen [6]. Les auteurs ont évalué le risque à 5 ans de progression vers l'atrophie géographique et/ou vers des néovaisseaux choroïdiens. Pour l'ensemble des patients, le risque cumulé à 5 ans de développer une atrophie géographique était de 28,4 % et celui d'une néovascularisation de 8,7 %. L'incidence estimée sur 5 ans de développer une atrophie géographique ou des néovaisseaux était même de 51,6 % lorsque les DC étaient associés à des drusen séreux.

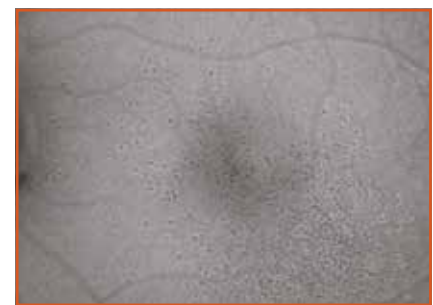
L'étude suggère que les DC pourraient faire partie des marqueurs de la DMLA, ce qui serait cohérent avec leur localisation identique à celle des drusen séreux, même si leur composition diffère.

#### 2. Pathogénie des néovaisseaux de type 3

Encore actuellement, la pathogénie des néovaisseaux de type 3 de la DMLA fait l'objet d'hypothèses diverses, parfois contradictoires. Ces théories se sont peu à peu affinées avec les progrès de l'imagerie. Les dénominations successives de ces néovaisseaux reflètent d'ailleurs les évolutions dans la conception de la



**Fig. 1 :** Drusen cuticulaires chez une patiente de 42 ans. Aspect en "ciel étoilé" sur le temps laminaire veineux de l'angiographie à la fluorescéine (cliché TD).



**Fig. 2 :** Cliché en autofluorescence chez la même patiente. Les drusen cuticulaires apparaissent sous la forme de points noirs non confluent, parfois bordés d'un halo autofluorescent (cliché TD).

## L'Année ophtalmologique

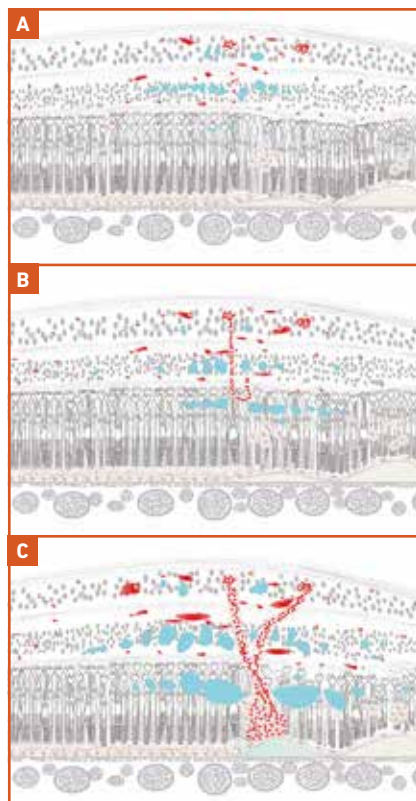
lésion. Le terme “anastomose chorioretinienne” est encore utilisé en France alors qu’aux États-Unis, le terme RAP (*retinal angiomatous proliferation*) est prédominant. Un point particulier des discussions concerne l’origine des néovaisseaux de type 3, à partir de la choroïde comme pour les autres types de néovaisseaux de la DMLA ou à partir de la rétine externe comme le suggère de plus en plus l’imagerie actuelle. Les premières études reposaient sur l’analyse du fond d’œil, l’angiographie à la fluorescéine et au vert d’indocyanine puis l’OCT-B, alors que les dernières études ajoutent les informations provenant de l’OCT-angiographie.

L’étude publiée il y a quelques mois par Spaide analysait les images de 10 yeux chez 9 patients pour développer des hypothèses pathogéniques et discuter les notions de la littérature [7]. Plusieurs éléments cliniques simples sont observés :

- chez tous les patients, on observe un œdème rétinien qui n’est pas toujours contigu avec les néovaisseaux repérés en angiographie avec colorant ou en OCT-angiographie ;
- la petite taille des néovaisseaux ne permet pas d’expliquer à elle seule l’importance de l’œdème ;
- les hémorragies n’étaient pas toujours contiguës aux néovaisseaux.

Ces éléments montrent que les signes classiquement associés aux néovaisseaux de type 3 (œdème, hémorragie) peuvent aussi être expliqués par une hyperexpression localisée du VEGF (*vascular endothelial growth factor*, **fig. 3**).

Cette étude a l’inconvénient d’un faible effectif mais l’analyse permet tout au moins de prendre du recul vis-à-vis de l’attribution des signes cliniques à la conséquence (les néovaisseaux) ou à l’une des causes (l’hyperexpression de VEGF). Surtout, les notions de gradient de concentration du VEGF et de remodelage vasculaire sont inédites et bien cohérentes avec la séquence de développement des néovaisseaux de type 3.



**Fig. 3 :** Schéma d’après Spaide [7] illustrant la progression des lésions au cours du développement des néovaisseaux de type 3. **A :** au stade préprolifératif, une hyperexpression localisée du VEGF est cohérente avec une certaine exsudation rétinienne, l’apparition de téléangiectasies et d’une hémorragie. L’hyperexpression de VEGF proviendrait en partie de cellules de l’EP ayant migré vers la neurorétine. **B :** l’augmentation des niveaux de VEGF dans un environnement permissif provoque l’apparition des néovaisseaux le long d’un gradient de VEGF. Les fluides peuvent s’accumuler dans les zones de drainage plus difficile telles que la couche des fibres de Henle. **C :** la croissance des néovaisseaux est associée à un remodelage vasculaire facilitant l’augmentation de calibre des vaisseaux. L’EP semble se soulever en regard de la zone de prolifération néovasculaire. Le contenu de ce décollement de l’EP n’est pas déterminé mais la mise à plat rapide de ces petits DEP est habituelle dès le début d’un traitement anti-VEGF, ce qui incite à penser qu’une grande partie du contenu correspond à des liquides séreux.

### 3. Modifications des flux de la choriocapillaire au pourtour des néovaisseaux de la DMLA

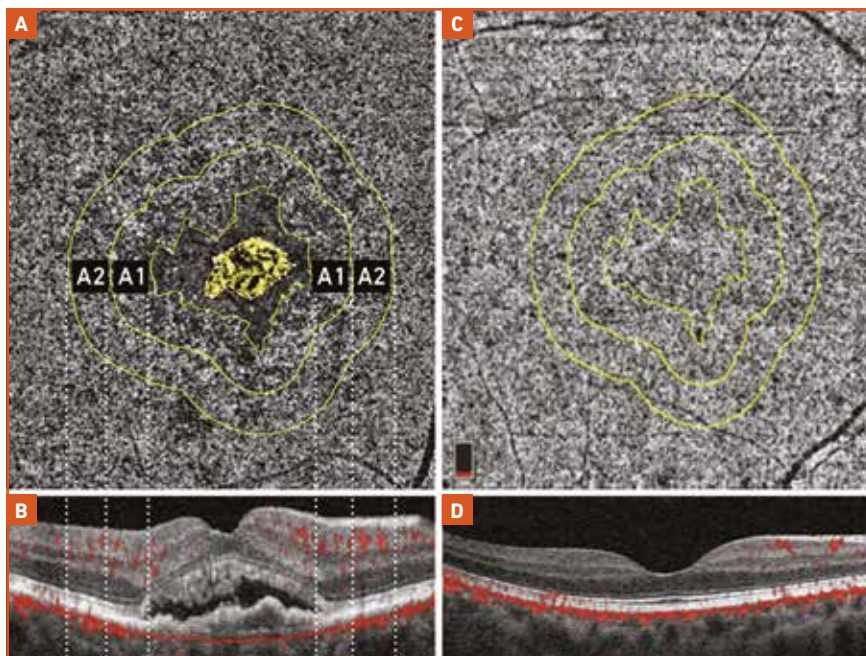
Au cours de la maladie, le processus de néovascularisation choroïdienne peut être associé à des interruptions de la choriocapillaire au pourtour des néovaisseaux. Pour certains auteurs, des

lésions de la choriocapillaire pourraient constituer l’élément initial à l’origine de la formation des néovaisseaux par un processus d’ischémie localisée [8, 9]. La DMLA exsudative pourrait ainsi être une maladie initialement “vasculaire”, avec des lésions secondaires de l’épithélium pigmentaire et des photorécepteurs [10]. Les récentes études en OCT-angiographie ont par exemple montré que les yeux présentant une atrophie géographique ont des diminutions de flux vasculaire choriocapillaire par rapport aux yeux de témoins ou aux yeux de patients avec néovascularisation [11]. La progression de l’atrophie géographique pourrait même être suivie en contrôlant le niveau des flux choriocapillaires [12].

Les auteurs d’une étude publiée dans *IOVS* ont cherché à quantifier les déficits de flux de la choriocapillaire dans les yeux avec néovaisseaux de la DMLA [13]. Les images d’OCT-angiographie ont été analysées en fonction du pourcentage de déficit de flux choriocapillaire dans deux anneaux concentriques de 500 µm (anneau 1 et anneau 2) autour du halo sombre bordant les néovaisseaux. 23 yeux avec néovaisseaux choroïdiens ont été appariés avec 23 témoins normaux. Le pourcentage moyen des déficits de flux au niveau de la choriocapillaire était significativement plus élevé dans les deux anneaux du groupe avec néovaisseaux par rapport au groupe des témoins et était significativement plus élevé dans l’anneau interne, plus proche des néovaisseaux, que dans l’anneau externe (**fig. 4**). Le pourcentage moyen de déficit de flux était également plus élevé dans les deux anneaux pour les néovaisseaux associés à des signes d’activité néovasculaire par rapport au groupe des néovaisseaux sans exsudation, mais cette différence n’était pas statistiquement significative.

Cette étude illustre une diminution des flux vasculaires de la choriocapillaire au pourtour immédiat des néovaisseaux de la DMLA avant traitement. La variation des déficits de flux choriocapillaire en

## L'Année ophtalmologique



**Fig. 4 :** Images d'OCT-angiographie au niveau de la choriocapillaire d'après Scharf [13] avec, à gauche (**A et B**), les images d'un patient ayant des néovaisseaux de type 1 de la DMLA naïfs de traitement et, à droite (**C et D**), les images d'un témoin apparié. Les deux anneaux – A1 proche des néovaisseaux et A2 un peu plus éloigné – ont été générés de façon automatique (500 µm) autour des néovaisseaux repérés de façon manuelle. Les traits pointillés verticaux permettent de faire correspondre en bas les images d'OCT-B sur lesquelles figurent les images de flux vasculaire. La densité vasculaire de la choriocapillaire est repérée sur les images en haut (**A et C**) au niveau des anneaux 1 et 2 pour être comparée aux valeurs du patient témoin.

fonction de la distance par rapport aux néovaisseaux peut indiquer une implication de ces déficits dans la progression de la maladie, ce qui serait cohérent avec les autres études récentes basées sur l'OCT-angiographie.

### Contrôle de la prise en charge

#### 1. Matériel exsudatif sous-rétinien et DMLA : quel intérêt pronostique ?

Le matériel hyperréfléctif sous-rétinien (SRHRM [*subretinal hyper reflective material*]) correspond à la zone grisâtre observée sur les coupes d'OCT-B entre les néovaisseaux et la neurorétine sus-jacente. On considère que ce matériel fait partie des phénomènes exsudatifs témoignant de l'activité néovasculaire. Le terme "matériel" est vague à dessein parce que la nature précise de cette hyperréfléctivité n'est pas connue.

Pour la plupart des auteurs, il s'agirait de sérosités, de fibrine, de sang [14]. En outre, il est probable que la composition de ce matériel évolue avec le temps. Par ailleurs, ce matériel n'est pas spécifique des néovaisseaux de la DMLA.

L'aspect du SRHRM n'est pas identique chez tous les patients et plusieurs auteurs ont recherché des corrélations entre l'aspect de ce matériel (son importance, son degré d'hyperréfléctivité, l'aspect des bords) et le pronostic visuel des patients (**fig. 5**) [15, 16].

Les auteurs d'un article publié dans *Retina* visaient à déterminer l'intérêt pronostique des différents aspects du matériel hyperréfléctif sous-rétinien chez les patients traités pour des néovaisseaux maculaires de la DMLA [17]. Il s'agit d'une étude rétrospective sur une série consécutive de 73 patients présentant des néovaisseaux maculaires liés à



**Fig. 5 :** D'après Kumar [17], le SRHRM peut revêtir plusieurs aspects avec des limites plus ou moins bien précisées. **A :** sur ces coupes d'OCT-B, on note un matériel aux limites précises sur plus de 75 % de ses bords. **B :** le matériel est moyennement bien délimité avec entre 25 et 75 % des bords identifiables. **C :** moins de 25 % des bords du matériel peuvent être repérés.

la DMLA, initialement naïfs de traitement puis traités par injections intravitréennes (IVT) de bevacizumab. Les auteurs ont analysé l'aspect du SRHRM ainsi que l'aspect des autres signes d'activité néovasculaire lors de l'inclusion puis à 3 et 12 mois.

Les paramètres de base associés à une valeur prédictive significative de l'acuité visuelle à 12 mois étaient la présence de fluides intrarétiniens, la présence de SRHRM, la présence d'un SRHRM épais, très hyperréfléctif avec des limites bien définies. Tous ces paramètres, à l'exception de la réflectivité élevée, étaient aussi significatifs en analyse multivariée. Le paramètre initial le plus prédictif était la présence d'un SRHRM aux bords bien définis.

Cette étude confirme donc l'intérêt d'une analyse du SRHRM pour évaluer le pronostic visuel des patients ayant une forme exsudative de DMLA. L'intérêt de cette étude repose aussi sur la simplicité et l'accessibilité de l'examen des coupes d'OCT-B par la plupart des ophtalmologistes lors de l'examen initial des patients.

## 2. Treat & Extend : intervalles de 2 ou 4 semaines ?

Le schéma *Treat & Extend* (T&E) est probablement celui qui est le plus utilisé en pratique courante pour le traitement des néovaisseaux maculaires de la DMLA. Il avait initialement été proposé par Richard Spaide en 2007 [18]. Ce schéma permet de diminuer le nombre d'IVT et le nombre de visites de contrôle, tout en préservant un résultat sur l'acuité homogène avec celui des études MARINA et ANCHOR qui ont validé le ranibizumab, c'est-à-dire 7 à 10 lignes de gain sur l'échelle ETDRS à la fin de la première année. Plusieurs études ont par la suite validé ce schéma de retraitement utilisant soit le ranibizumab, soit l'aflibercept [19-21].

L'étude prospective ALTAIR, réalisée au Japon, montre la possibilité de diminuer encore les contraintes du schéma T&E tout en maintenant le gain d'acuité visuelle apporté par un anti-VEGF chez des patients ayant des néovaisseaux maculaires de la DMLA naïfs de tout traitement antérieur [22]. Alors que la plupart des études comportant un rythme proactif en T&E utilisent un intervalle d'ajustement de 2 semaines, les auteurs de cette étude ont comparé deux groupes de patients répartis par tirage au sort, l'un recevant des IVT d'aflibercept avec un intervalle d'ajustement de 2 semaines ( $n = 124$ ), l'autre recevant des IVT d'aflibercept avec un intervalle d'ajustement de 4 semaines ( $n = 123$ ). À 52 semaines, le gain moyen d'acuité visuelle en lettres ETDRS était de +9,0 dans le groupe "2 semaines" et de +8,4 dans le groupe "4 semaines". À 96 semaines, le gain

moyen d'acuité visuelle était de +7,6 dans le groupe "2 semaines" et de +6,1 dans le groupe "4 semaines" (fig. 6). En outre, à la 96<sup>e</sup> semaine, 56,9 % des patients du groupe "2 semaines" et 60,2 % du groupe "4 semaines" avaient atteint un intervalle de traitement de plus de 12 semaines. Le nombre moyen d'injections pendant 96 semaines était de 10,4 pour les deux groupes. Enfin, le profil d'innocuité globale de l'aflibercept était conforme aux études précédentes.

L'intérêt de cette étude repose sur son originalité, sa méthodologie rigoureuse et le nombre des patients testés sur 2 ans. Les auteurs font remarquer qu'à l'avenir, les études comportant un T&E pourraient être encore plus personnalisées en tenant compte des facteurs prédictifs de l'évolution tels que les types de néovaisseaux ou la présence de fluide intrarétinien.

## 3. Activité des néovaisseaux et taille du reliquat en OCT-angio

Chez les patients ayant des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA, après la phase d'induction puis un plateau de quelques années avec des injections plus ou moins espacées, il arrive fréquemment qu'une diminution de la fréquence des injections puisse être envisagée. À cette occasion, on observe régulièrement quelques phénomènes d'atrophie de l'épithélium pigmentaire,

majorés par rapport à l'examen initial. De même, on observe souvent une certaine fibrose sous-rétinienne. Lorsque ces phénomènes épargnent la zone centrale, les performances visuelles restent conservées. Pourtant, l'OCT-angiographie et l'angiographie à la fluorescéine montrent encore un reliquat néovasculaire qui peut être impressionnant par sa taille. L'absence de reprise de l'exsudation permet d'envisager une augmentation de l'intervalle entre les injections dans les régimes de traitement proactif ou même une "pause" dans les régimes en PRN (*pro re nata*). En France, la période de confinement observée en mars-avril 2020 a aussi incité certains patients à interrompre le suivi ophtalmologique et, même si certains patients ont eu des complications, d'autres ont pu connaître des périodes relativement longues sans reprise d'activité des néovaisseaux alors que le traitement anti-VEGF, jusqu'ici régulier, avait été interrompu.

Des auteurs ont recherché, sur les images d'OCT-angiographie, les facteurs prédictifs d'une reprise de l'activité néovasculaire chez les patients présentant des néovaisseaux de DMLA avec un régime en PRN pendant une période d'interruption du traitement [23]. L'étude rétrospective reprenait les images d'OCT-angiographie de 41 yeux de 41 patients avec des néovaisseaux ayant plus de 3 ans d'antécédents de traitement

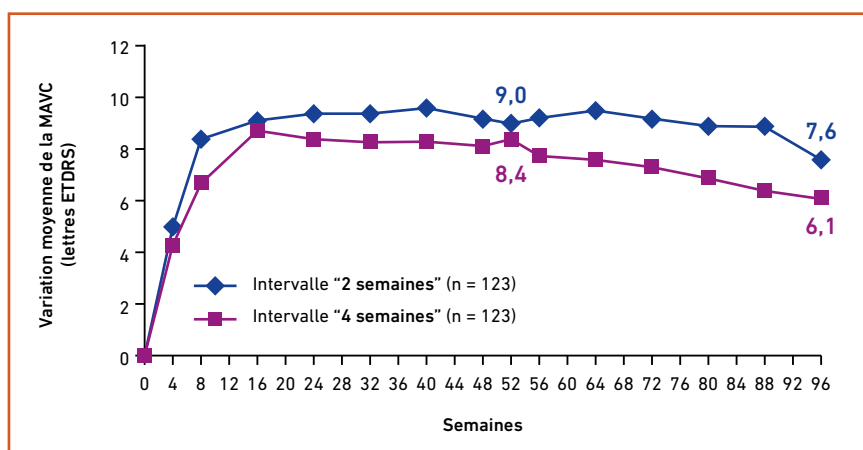


Fig. 6 : Évolution du gain moyen d'acuité visuelle (lettres ETDRS) dans les deux groupes (d'après Ohji [22]).

## I L'Année ophtalmologique

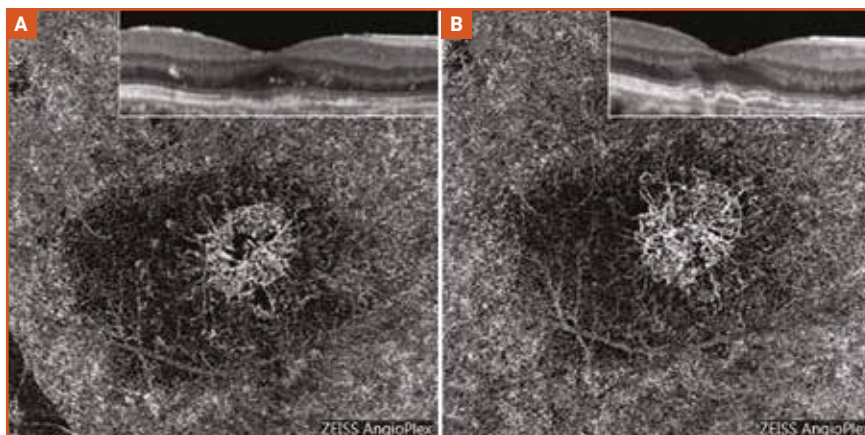
par anti-VEGF. Les patients ont ensuite bénéficié d'une période sans traitement de plus de 6 mois en PRN et ont pu être suivis pendant 6 mois supplémentaires (fig. 7).

Les auteurs montrent que l'augmentation de la surface du lacis néovasculaire, la majoration des ramifications et l'apparition d'arcades vasculaires à la périphérie du reliquat des néovaisseaux permettent d'anticiper une reprise du traitement par anti-VEGF. Cette analyse permet donc de moduler le traitement en évitant qu'une reprise de l'exsudation ne provoque des altérations structurales de la neurorétine en regard des néovaisseaux. Ces notions sont finalement complémentaires de celles qui avaient été apportées il y a quelques années pour caractériser l'aspect des néovaisseaux avant et après traitement par anti-VEGF [24-26].

### DMLA exsudative et nouveautés thérapeutiques : inflammation et vascularites occlusives après injections intravitréennes de brolucizumab

Le caractère contraignant de la prise en charge des formes exsudatives de la DMLA incite à développer des traitements permettant d'espacer les injections intravitréennes en gardant le même type d'efficacité sur la résorption des fluides associés aux néovaisseaux maculaires de la DMLA.

Le brolucizumab est un fragment d'anticorps de petite taille à simple chaîne combinant un anticorps anti-VEGF-A et un fragment d'origine humaine. Les études précliniques avaient montré que cette petite molécule (25 kDa) avait une pénétration vers la rétine et l'épithélium pigmentaire 1,7 à 2 fois plus importante que celle du ranibizumab. La molécule présente une haute affinité et un pouvoir inhibiteur important pour toutes les isoformes du VEGF-A.

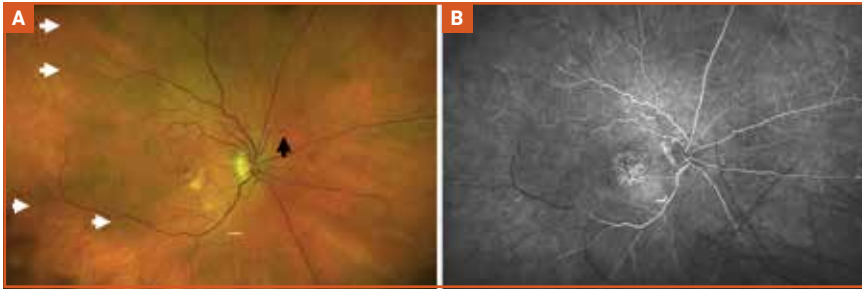


**Fig. 7 :** Aspects en OCT-angio de néovaisseaux de type 1 de la DMLA chez un patient de 76 ans ayant bénéficié d'IVT d'anti-VEGF pendant 53 mois en régime PRN (d'après Hikichi [23]). **A :** au début de l'étude, on note l'aspect d'épaississement de l'épithélium pigmentaire sur l'image d'OCT-B et le cliché d'OCT-angio montre la persistance d'un reliquat néovasculaire. Le diamètre de ce reliquat est mesuré à 1,91 mm. **B :** après 7 mois d'interruption de traitement, on remarque le soulèvement irrégulier de l'épithélium pigmentaire apparu sur la coupe d'OCT-B. Sur l'image d'OCT-angio, la taille du reliquat néovasculaire est majorée. On observe aussi une augmentation de la densité des néovaisseaux avec l'apparition de nouvelles ramifications. Le diamètre du reliquat est alors mesuré à 2,21 mm. Les phénomènes exsudatifs ont repris un mois après la réalisation de ces clichés.

Les résultats à 48 semaines des études HAWK et HARRIER avaient comparé l'efficacité et l'innocuité du brolucizumab à l'aflibercept 2 mg, utilisé comme traitement de référence [27, 28]. Les résultats de ces études ont permis l'accord d'un agrément pour le brolucizumab 6 mg par la *Food and Drug Administration* (FDA) en octobre 2019. Une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne a été obtenue en février 2020 et le traitement est actuellement remboursé en Allemagne. Le schéma thérapeutique proposé permet d'administrer, chez les patients ne présentant pas d'activité de la maladie, un traitement tous les 3 mois, directement après la phase d'induction. Actuellement, en l'absence de remboursement, le médicament n'est que peu utilisé en France mais nous bénéficions déjà de l'expérience de son utilisation aux États-Unis depuis novembre 2019.

Un cas clinique publié en mars 2020 avait montré une vascularite occlusive chez un patient de 88 ans ayant bénéficié d'une IVT de brolucizumab et les auteurs avaient évoqué une réaction inflammatoire après une probable hypersensibilité au médicament [29].

Le comité de recherche et de sécurité thérapeutique de l'*American Society of Retina Specialists* (ASRS) a récemment analysé les caractéristiques cliniques et d'imagerie des rapports soumis sur les vascularites rétinienne après l'administration de brolucizumab. Les auteurs d'un article publié en juillet 2020 rapportent des vascularites rétinienne pour 26 yeux de 25 patients après traitement par le brolucizumab (fig. 8) [30]. La plupart des cas (92 %) étaient associés à une inflammation intraoculaire qui s'est présentée en moyenne 25 jours (3 à 63 jours) après la dernière injection de brolucizumab. L'acuité visuelle moyenne était de 20/52 (20/25 à 4/200) avant l'événement indésirable, de 20/151 (20/25 à mouvements de la main) lors de la présentation de l'événement indésirable et de 20/243 (20/30 à perception de la lumière) lors du dernier suivi. 12 yeux (46 %) ont eu une diminution de l'acuité visuelle supérieure à 3 lignes ETDRS au dernier suivi et 12 yeux (46 %) ont eu une acuité visuelle finale de 20/200 ou moins. Le bilan d'imagerie a permis d'identifier une vasculopathie qui touchait les artères rétinienne (91 %), les veines rétinienne (79 %) et les vaisseaux choroïdiens (48 %). Des



**Fig. 8 :** Cliché couleur (A) et temps précoce de l'angiographie à la fluorescéine (34 s, B) 2 semaines après une IVT de brolucizumab. On note les irrégularités vasculaires (flèches blanches) sur le cliché couleur, et le remplissage artériel retardé et les zones de non-perfusion sur l'angiographie (d'après Baumaal [31]).

occlusions vasculaires étaient repérées dans 83 % des yeux.

Les auteurs concluaient qu'une inflammation avec vascularite rétinienne parfois occlusive peut être observée à la suite de l'administration de brolucizumab. Quelques yeux de la série rapportée par les auteurs ont été asymptomatiques ou peu symptomatiques mais certains yeux présentaient une perte de vision importante. Ces auteurs recommandent un examen minutieux des signes d'inflammation avant chaque injection de brolucizumab. En cas de suspicion de vasculopathie, l'angiographie à la fluorescéine est contributive au diagnostic. Le traitement optimal reste cependant à définir.

Depuis la publication de cet article, d'autres cas ont été recensés et un article publié en octobre dans *Ophthalmology* regroupe l'analyse de 15 cas [31]. L'analyse *post-hoc* des données des études HAWK et HARRIER montre que, sur les 1 088 patients de l'étude, on observait une inflammation oculaire chez 50 patients (4,6 % des cas). Parmi ces patients, 36 avaient en outre une vascularite (3,3 %). Enfin, 23 patients combinaient inflammation oculaire avec vascularite et occlusions vasculaires (2,1 %) [32].

Comme habituellement, le suivi régulier des patients bénéficiant d'injections intravitréennes de brolucizumab permettra de mieux définir l'incidence et l'importance réelle de ces vascularites en pratique clinique courante. Entre temps,

il apparaît important d'examiner régulièrement nos patients à la recherche de signes d'inflammation.

## Traitements d'avenir

### 1. Formes exsudatives de la DMLA

Au cours de la DMLA, on considère que les cellules de l'épithélium pigmentaire sont le siège d'un déséquilibre entre les facteurs anti-angiogènes et les facteurs pro-angiogènes, principalement le VEGF. Plusieurs études ont déjà montré que le resvératrol, un polyphénol contenu dans le vin, en particulier le vin rouge, pouvait diminuer l'expression du VEGF induite par le stress des cellules de la rétine [33].

Une étude récente représente une collaboration entre plusieurs centres parmi lesquels on note l'université de Bourgogne-Franche-Comté, l'unité de recherche en œnologie de Bordeaux et le centre anti-cancéreux de Dijon [34]. Elle visait à évaluer l'intérêt et les mécanismes d'action d'extraits de vin rouge sur l'expression du VEGF sur des cellules d'épithélium pigmentaire (ARPE-19) en culture.

Les auteurs montrent que des extraits de vin rouge diminuent l'expression du VEGF-A au niveau des cellules ARPE-19. Les extraits de vin rouge ont permis de réduire l'activation du récepteur au VEGF2 et de sa protéine d'expression, avec un effet dépendant de la concentration. La voie intracellulaire de syn-

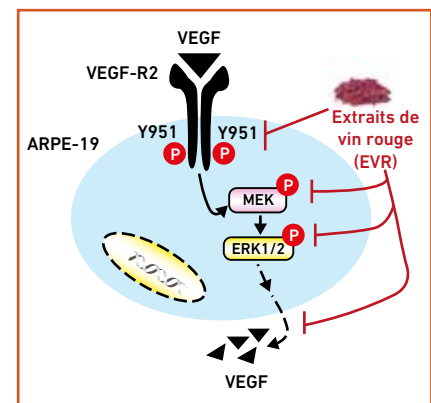
thèse du VEGF était inhibée à plusieurs niveaux avec la diminution de la phosphorylation des MEK (MAPK/extracellular signal-regulated kinases) et des ERK (extracellular signal-regulated kinases) (fig. 9). Les mêmes auteurs ont montré la possibilité de diminuer l'inflammation systémique chez des patients atteints de cancer colorectal [35]. Un effet anti-VEGF avait déjà été observé chez des patients atteints de cancer.

Cette étude ouvre peut-être la voie à un traitement préventif des phénomènes d'angiogenèse chez nos patients atteints de DMLA avec l'utilisation de cocktails polyphénoliques.

### 2. Formes dites "non exsudatives" de la DMLA

Malgré l'échec il y a quelques années des essais de phase III sur le lampalizumab, de nombreux médicaments restent à l'étude pour le traitement des formes "non néovasculaires" de DMLA. Pour la plupart, ces médicaments concernent l'atrophie géographique.

On peut rappeler que, lors de la validation d'un médicament ou d'un principe actif, les études de phase I visent essentiellement à cerner la toxicité du médicament. Ces études sont réalisées



**Fig. 9 :** Cibles potentielles pour l'action anti-VEGF des polyphénols des extraits de vin rouge. ERK : extracellular signal-regulated kinases; MEK : MAPK/extracellular signal-regulated kinases; PKC : protéine kinase C; VEGF : vascular endothelial growth factor; VEGF-R : récepteur du VEGF (d'après Corneise [34]).

## I L'Année ophtalmologique

chez une dizaine ou quelques dizaines de volontaires sains. Elles permettent de définir la sécurité d'utilisation de la molécule étudiée, de définir un seuil de tolérance et d'observer des effets secondaires éventuels. Les études de phase II sont réalisées chez des volontaires sains (IIa) ou chez des patients (IIb, plusieurs dizaines). Elles visent à confirmer l'activité clinique préliminaire et/ou pharmacologique du médicament à la dose recommandée à l'issue de la phase I. Enfin, les études de phase III sont réalisées chez plusieurs centaines ou plusieurs milliers de patients. Elles comparent l'efficacité du nouveau médicament à un placebo ou à un traitement de référence s'il existe.

Actuellement, 6 molécules ont démontré un intérêt pour les formes non néovasculaires de la DMLA, au moins dans des études de phase IIa. Les inhibiteurs des intégrines (risuteganib), les inhibiteurs d'agents du complément (avacincaptad pegol, pegcetacoplan) et les neuroprotecteurs (brimonidine) sont administrés en intravitréen. Un médicament est administré en sous-cutané (élamiprétide). Enfin, le Valeda Light Delivery System est présenté comme un photobiomodulateur.

**>>> La brimonidine** est un alpha-2 agoniste des récepteurs adrénergiques utilisé en topique pour le glaucome dans un but de neuroprotection. La société Allergan (Dublin, Irlande) produit un implant intravitréen contenant 400 µg de brimonidine visant à assurer une neuroprotection rétinienne pendant 3 mois [36].

L'étude BEACON était une étude de phase II réalisée chez 310 patients avec atrophie géographique. Les auteurs ont pu montrer une diminution de l'extension des plages d'atrophie de 10 à 12 % au terme des deux ans de l'étude. Il n'y avait pas de différence entre patients traités et placebo en termes d'acuité visuelle. Une phase III est envisagée (études IMAGINE et ENVISION).

**>>> L'avacincaptad pegol**, commercialisé par Iveric Bio (Princeton, États-Unis), est un inhibiteur du facteur C5 du complément. L'activation du C5 aboutit à une amplification de la cascade du complément avec la formation du complexe d'attaque membranaire (MAC) qui produit des lésions de la membrane cellulaire. L'inhibition du C5 a un effet anti-inflammatoire important qui pourrait diminuer la progression de la DMLA et en particulier de l'atrophie géographique.

L'étude GATHER1 était une étude de phase II/III comparant l'avacincaptad pegol en intravitréen (1, 2 ou 4 mg) au placebo chez des patients ayant une atrophie géographique. Les résultats à 12 mois comportent une réduction de l'extension des plages d'atrophie (27,81 % par rapport au placebo dans le groupe avacincaptad pegol 4 mg). L'étude montre aussi un faible gain d'acuité visuelle dans le groupe avacincaptad pegol 2 mg mais aussi une faible diminution de l'acuité visuelle dans le groupe recevant la dose de 4 mg par rapport au groupe placebo. L'inclusion de patients dans une étude GATHER2 a débuté en 2020 [37].

**>>> L'APL-2** (pegcetacoplan) est commercialisé par Apellis (Waltham, États-Unis). Il s'agit d'un inhibiteur du C3 avec une action sur la voie du complément qui se situe plus en amont que celle de l'avacincaptad pegol. L'inhibition du C3 bloque l'expression du C3a/b et du C5a/b, qui semblent être des éléments importants dans la pathogénie de l'atrophie géographique. L'APL-2 représente une nouvelle formulation du POT-4 évalué dans des études antérieures.

L'étude FILLY était un essai de phase II comportant 246 patients [38]. Les patients recevaient le pegcetacoplan tous les mois ou tous les 2 mois et un troisième groupe de patients recevait un placebo. Comme pour les produits cités plus haut, l'étude montre une réduction de l'extension des plages d'atrophie (–29 % dans le groupe avec injections

mensuelles et –20 % dans le groupe avec injections bimestrielles par rapport au groupe placebo). L'étude ne montre pas de différence de variation d'acuité visuelle entre les 3 groupes à 12 mois, ce qui est finalement logique lorsque les plages d'atrophie épargnaient la zone centrale [39]. Deux études de phase III (DERBY et OAK) sont actuellement en cours d'inclusion. Certains auteurs ont discuté la possibilité que l'APL-2 induise une néovascularisation ou simplement induise une exsudation à partir de néovaisseaux qui étaient infracliniques avant les injections du médicament. On peut rappeler ici l'effet protecteur sur l'atrophie géographique qui avait été discuté pour les néovaisseaux quiescents.

**>>> Le risuteganib** (précédemment nommé Luminat et ALG-1001) est commercialisé par Allegro Ophthalmics (San Juan Capistrano, États-Unis). Il s'agit d'un polypeptide synthétique qui inhibe les récepteurs aux intégrines *in vitro*. L'inhibition d'intégrines diminue la croissance vasculaire, l'inflammation et les dysfonctionnements des mitochondries. Les inhibiteurs des intégrines sont une voie de recherche en plein essor concernant l'œdème maculaire du diabétique ou les formes néovasculaires de la DMLA.

L'étude NCT03626636 était une étude de phase II comportant 40 patients avec des formes débutantes de DMLA (drusen, migrations pigmentaires) mais sans atrophie géographique. Elle montre des gains d'acuité visuelle (48 % des patients traités avaient gagné plus de 8 lettres ETDRS à 28 semaines contre 7,1 % des patients du groupe placebo à 12 semaines) [37]. La conception de l'étude est cependant critiquable avec un faible nombre de patients et surtout un comparatif des patients traités vs placebo à des intervalles de temps différents [40].

**>>> L'élamiprétide** est commercialisé par Stealth BioTherapeutics (Newton, États-Unis). Il s'agit d'un petit peptide de 4 acides aminés qui a une action stabilisatrice et protectrice des mitochondries

lors du stress oxydatif. Pour mémoire, les dysfonctionnements des mitochondries aboutissent à une diminution de la production d'ATP et à une augmentation de la production des radicaux libres oxygénés produisant eux-mêmes des lésions cellulaires. La cardiolipine est un lipide de la membrane interne de la mitochondrie avec un rôle protecteur vis-à-vis des radicaux libres. L'élamiprétide se lie à la cardiolipine pour stabiliser davantage la membrane de la mitochondrie. Le principe actif est administré par voie sous-cutanée.

L'étude ReCLAIM (NCT02848313) était une étude de phase I réalisée chez 40 patients avec une atrophie géographique. Cette étude a permis de montrer à la fois une amélioration de la fonction visuelle et un ralentissement de l'extension des plages d'atrophie [41]. L'étude ReCLAIM-2 (phase IIb) avec 180 patients présentant une atrophie géographique est en cours d'inclusion.

**>>> Le système d'illumination Valeda** (Valeda Light Delivery System), commercialisé par LumiThera (Poulsbo, États-Unis), utilise une illumination avec des longueurs d'onde entre 500 et 1 000 nm visant à activer la cytochrome c oxydase. Cette activation ou photobiomodulation (PBM) aurait un effet bénéfique sur les mitochondries et le flux vasculaire, ce qui produirait une amélioration de la production d'ATP et une diminution du stress oxydatif [42].

Les études TORPA 1 (phase I) et TORPA 2 (phase II) ont montré des améliorations d'acuité visuelle et des diminutions du nombre de drusen chez les quelques patients traités. L'étude LIGHTSITE I (NCT02725762) était une étude de phase III monocentrique comportant 30 patients (46 yeux) avec atrophie géographique [43]. La PBM consistait en une illumination jaune (590 nm), rouge (660 nm) et infrarouge (850 nm). Cette PBM était appliquée 3 fois par semaine pendant 3 semaines puis à nouveau de la même manière après 6 mois. Les auteurs

ont observé un gain d'acuité visuelle (4 lettres ETDRS) à 1 mois et à 7 mois après la PBM. Ils notaient une tendance à la baisse d'acuité au 6<sup>e</sup> mois, avant la deuxième série de PBM. Enfin, à 12 mois, on observait une discrète baisse d'acuité moyenne (0,5 lettre). On rappelle ici qu'on considère habituellement le seuil de 15 lettres (3 lignes) sur l'échelle ETDRS comme une variation significative de l'acuité visuelle. Au 12<sup>e</sup> mois de l'étude, les auteurs notaient également une réduction du volume des drusen chez 70 % des patients traités. Une analyse *post-hoc* de l'étude distinguait des patients hauts répondeurs et faibles répondeurs à la PBM. Les patients faibles répondeurs s'avéraient être des patients avec des formes évoluées d'atrophie géographique étendue à la zone rétrofovéale. Actuellement, deux études LIGHTSITE II et LIGHTSITE III sont en phase d'inclusion. Le système Valeda a reçu un marquage CE (Communauté européenne), ce qui permet en théorie une utilisation en pratique clinique.

D'après les études TORPA et LIGHTSITE I, la photobiomodulation pourrait être bénéfique pour des patients ciblés avec une meilleure acuité visuelle initiale et sans extension de l'atrophie géographique à la zone rétrofovéale. Au vu des résultats rapportés, ces patients pourraient avoir la possibilité de mieux conserver leur acuité et parfois de bénéficier d'une amélioration fonctionnelle. Le protocole d'illumination optimal semble encore à définir pour obtenir les meilleurs gains d'acuité et établir les intervalles de retraitements. Enfin, les mécanismes impliqués dans la photobiomodulation restent encore à préciser.

## Conclusion

On retiendra probablement de cette année 2020 les éléments sur la pathogénie des drusen cuticulaires et des néovaisseaux de type 3. L'élément thérapeutique marquant reste l'accord d'une AMM européenne et d'un agrément FDA pour le brolucizumab, avec cette notion de

vascularites parfois occlusives dont l'incidence réelle reste à préciser pour l'avenir. Enfin, de nombreuses molécules sont à l'étude pour le traitement de l'atrophie géographique. À ce niveau, l'enjeu est de freiner l'extension des plages d'atrophie pour maintenir le plus longtemps possible une épargne centrale ou une fixation excentrée à proximité de la zone centrale.

## BIBLIOGRAPHIE

1. GASS JD, JALLOW S, DAVIS B. Adult vitelliform macular detachment occurring in patients with basal laminar drusen. *Am J Ophthalmol*, 1985;9:445-459.
2. FRIEDMAN D, PARKER JS, KIMBLE JA *et al*. Quantification of fluorescein-stained drusen associated with age-related macular degeneration. *Retina*, 2012;32:19-24.
3. PAULEIKHOFF D, ZUELS S, SHERAIDAH GS *et al*. Correlation between biochemical composition and fluorescein binding of deposits in Bruch's membrane. *Ophthalmology*, 1992;9:1548-1553.
4. MEYERLE CB, SMITH RT, BARBAZETTO IA *et al*. Autofluorescence of basal laminar drusen. *Retina*, 2007;27:1101-1106.
5. RUSSELL SR, MULLINS RF, SCHNEIDER BL *et al*. Location, substructure, and composition of basal laminar drusen compared with drusen associated with aging and age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2000;129:205-214.
6. SAKURADA Y, PARKH R, GAL-OR O *et al*. Cuticular drusen: risk of geographic atrophy and macular neovascularization. *Retina*, 2020;40:257-265.
7. SPAIDE RF. New proposal for the pathophysiology of type 3 neovascularization as based on multimodal imaging findings. *Retina*, 2019;39:1451-1464.
8. BHUTTO I, LUTTY G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med*, 2012;33:295-317.
9. MOULT EM, ALIBHAI AY, REBHUN C *et al*. Spatial distribution of choriocapillaris impairment in eyes with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: a quantitative OCT angiography study. *Retina*, 2020;40:428-445.
10. FORTE R, COSCAS F, SERRA R *et al*. Long-term follow-up of quiescent choroidal neovascularisation associated with age-related macular degeneration or

# L'Année ophtalmologique

- pachychoroid disease. *Br J Ophthalmol*, 2020;104:1057-1063.
11. NASSISI M, SHI Y, FAN W *et al*. Choriocapillaris impairment around the atrophic lesions in patients with geographic atrophy: a swept-source optical coherence tomography angiography study. *Br J Ophthalmol*, 2019; 103:911-917.
12. ALAGORIE AR, VERMA A, NASSISI M *et al*. Quantitative assessment of choriocapillaris flow deficits in eyes with advanced age-related macular degeneration versus healthy eyes. *Am J Ophthalmol*, 2019;205:132-139.
13. SCHARF JM, CORRADETTI G, ALAGORIE AR *et al*. Choriocapillaris flow deficits and treatment-naïve macular neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020;61:11.
14. WILLOUGHBY AS, YING GS, TOTH CA *et al*. Subretinal hyperreflective material in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, 2015;122:1846-1853.e5.
15. POKROY R, MIMOUNI M, BARAYEV E *et al*. Prognostic value of subretinal hyperreflective material in neovascular age-related macular degeneration treated with bevacizumab. *Retina*, 2018;38: 1485-1491.
16. RISTAU T, KEANE PA, WALSH AC *et al*. Relationship between visual acuity and spectral domain optical coherence tomography retinal parameters in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*, 2014;231:37-44.
17. KUMAR JB, STINNETT S, HAN JIL *et al*. Correlation of subretinal hyperreflective material morphology and visual acuity in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2020;40:845-856.
18. SPAIDE R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007;143:679-680.
19. ARNOLD JJ, CAMPAIN A, BARTHELMES D *et al*. Two-year outcomes of "treat and extend" intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2015;122:1212-1219.
20. BARTHELMES D, NGUYEN V, DAIEN V *et al*. Two year outcomes of "treat and extend" intravitreal therapy using aflibercept preferentially for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2018;38:20-28.
21. RAYESS N, HOUSTON SK 3RD, GUPTA OP *et al*. Treatment outcomes after 3 years in neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen. *Am J Ophthalmol*, 2015;159: 3-8.e1.
22. OHJI M, TAKAHASHI K, OKADA AA *et al*. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration: 52- and 96-week findings from ALTAIR: a randomized controlled trial. *Adv Ther*, 2020;37:1173-1187.
23. HIKICHI T, AGARIE M, KUBO N *et al*. Predictors of recurrent exudation in choroidal neovascularization in age-related macular degeneration during a treatment-free period. *Retina*, 2020;40:2158-2165.
24. AL-SHEIKH M, IAFE NA, PHASUKKIJWATANA N *et al*. Biomarkers of neovascular activity in age-related macular degeneration using optical coherence tomography angiography. *Retina*, 2018;38:220-230.
25. COSCAS GJ, LUPIDI M, COSCAS F *et al*. Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration: a new diagnostic challenge. *Retina*, 2015;35:2219-2228.
26. SCHMIDT-ERFURTH U, WALDSTEIN SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 2016; 50:1-24.
27. DUGEL PU, KOH A, OGURA Y *et al*. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of broclicizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2020;127:72-84.
28. DUGEL PU, SINGH RP, KOH A *et al*. HAWK and HARRIER: ninety-six-week outcomes from the phase 3 trials of broclicizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2021;128:89-99.
29. HAUG SJ, HIEN DL, ULUDAG G *et al*. Retinal arterial occlusive vasculitis following intravitreal broclicizumab administration. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2020;18:100680.
30. WITKIN AJ, HAHN P, MURRAY TG *et al*. Occlusive retinal vasculitis following intravitreal broclicizumab. *J Vitreoretin Dis*, 2020;4:269-279.
31. BAUMAL CR, SPAIDE RF, VAJZOVIC L *et al*. Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of broclicizumab. *Ophthalmology*, 2020;127:1345-1359.
32. Analyse *post hoc* des études Hawk et Harrier sur le site de Euretina concernant les effets indésirables à type d'inflammation oculaire. 2020 : [www.euretina.org/wp-content/uploads/2020/06/SRC-Report.pdf](http://www.euretina.org/wp-content/uploads/2020/06/SRC-Report.pdf)
33. SHEU SJ, LIU NC, CHEN JL. Resveratrol protects human retinal pigment epithelial cells from acrolein-induced damage. *J Ocular Pharmacol Ther*, 2010;26: 231-236.
34. CORNEBISE C, COURTAUT F, TAILLANDIER-COINDARD M *et al*. Red wine extract inhibits VEGF secretion and its signaling pathway in retinal ARPE-19 cells to potentially disrupt AMD. *Molecules*, 2020;25:5564.
35. CHALONS P, COURTAUT F, LIMAGNE E *et al*. Red wine extract disrupts Th17 lymphocyte differentiation in a colorectal cancer context. *Mol Nutr Food Res*, 2020;64:e1901286.
36. FREEMAN W. Intravitreal brimonidine drug delivery system (brimonidine DDS) in patients with geographic atrophy: a phase 2 study. *Retina*, 2016;38: 1485-1491.
37. JAFFE GJ, WESTBY K, CSAKY KG *et al*. C5 Inhibitor avacincaptad pegol for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: a randomized pivotal phase 2/3 trial. *Ophthalmology*, 2020 [online ahead of print].
38. Study of APL-2 therapy in patients geographic atrophy - full text view - ClinicalTrials.gov. 2020: [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02503332](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02503332)
39. Study to compare the efficacy and safety of intravitreal APL-2 therapy with sham injections in patients with geographic atrophy (GA) secondary to age-related macular degeneration - full text view - ClinicalTrials.gov. 2020: [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525600](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525600)
40. SAMANTA A, AZIZ AA, JHINGAN M *et al*. Emerging therapies in nonexudative age-related macular degeneration in 2020. *Asia Pac J Ophthalmol*, 2021 [online ahead of print].
41. METTU P. The ReCLAIM phase 1 clinical trial of Elamipretide for Dry AMD. *Retin Physician*, 2019:1485-1491.
42. KARU T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J Photochem Photobiol B*, 1999;49:1-17.
43. MARKOWITZ SN, DEVENYI RG, MUNK MR *et al*. A double-masked, randomized, sham-controlled, single-center study with photobiomodulation for the treatment of dry Age-Related Macular Degeneration. *Retina*, 2020;40:1471-1482.

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