Revues générales

DMLA atrophique : la nouvelle frontière ?

RÉSUMÉ : La DMLA atrophique touche en Europe près de 3 % de la population de plus de 60 ans avec des prévisions d'augmentation forte d'ici 2050. L'étiologie est multifactorielle, mélangeant environnement, prédisposition génétique et inflammation. La cible d'un traitement préventif ou ralentissant l'évolution inexorable est donc difficile à trouver, les études cliniques médicamenteuses se focalisant sur des anomalies de la cascade du complément, pour l'instant décevantes.
Quand les cellules visuelles ont disparu, on pourra imaginer l'utilisation de cellules souches rétiniennes en cours de développement mais, pour l'instant, la seule alternative aux stades terminaux est l'utilisation de photorécepteurs artificiels quand il n'y a plus aucune vision centrale. Tous les patients devraient bénéficier d'une rééducation basse vision dès qu'une gêne est notée, améliorant souvent la qualité de vie.

Y. LE MER
Hôpital Fondation A. de Rothschild, PARIS.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) atrophique, dans sa forme terminale d'atrophie géographique (AG) de la macula, est la forme la plus fréquente de DMLA. Elle touche environ 2,5 % de la population de plus de 60 ans et son incidence devrait fortement augmenter au cours des années à venir. Si elle désigne habituellement la DMLA sèche, l'atrophie étendue peut aussi être le résultat d'une néovascularisation choroïdienne (NVC) totalement éteinte et on peut parfois ne retrouver aucun élément laissant supposer qu'il y a eu un NVC au cours de l'évolution amenant à cette forme terminale. Nous ne parlerons ici que de la forme pure, faite de patchs d'atrophie de l'épithélium pigmentaire (EP) avec disparition en regard des photorécepteurs en avant et de la choriocapillaire en arrière.

L'évolution est souvent étudiée par des rétinophotographies faites en autofluorescence bleue, en proche infrarouge et en couleurs s'intéressant à la surface des lésions et leur progression "géographique" [1], mais une nouvelle classification complémentaire basée sur l'anatomie en OCT est apparue [2].

En considérant seulement la surface d'extension, on constate souvent une discordance entre l'anatomie et la fonction, expliquée en OCT (***fig. 1***). En effet, des formes de disparition de la rétine externe sans atrophie complète de l'EP peuvent exister et on décrit ainsi 4 stades : l'atrophie complète de l'EP et de la rétine externe, l'atrophie incomplète de l'EP et de la rétine externe, l'atrophie complète de la rétine externe mais pas de l'EP et l'atrophie incomplète de la rétine externe (***fig. 2 et 3***). Cette dernière classification a l'avantage d'introduire un élément de pronostic supplémentaire et peut guider des futurs traitements : par exemple, la disparition incomplète de la rétine externe sans atteinte majeure de l'EP pourrait être un bon point d'entrée pour un traitement visant à améliorer la vision alors que, si la rétine externe est détruite, on peut seulement espérer limiter l'extension des lésions sans améliorer la vision.

L'origine de l'atrophie géographique reste sujette à controverse, mélangeant des facteurs génétiques et environnementaux [3]. On sait que la prévalence n'est pas la même dans les différentes régions du monde. Le consensus

Revues générales

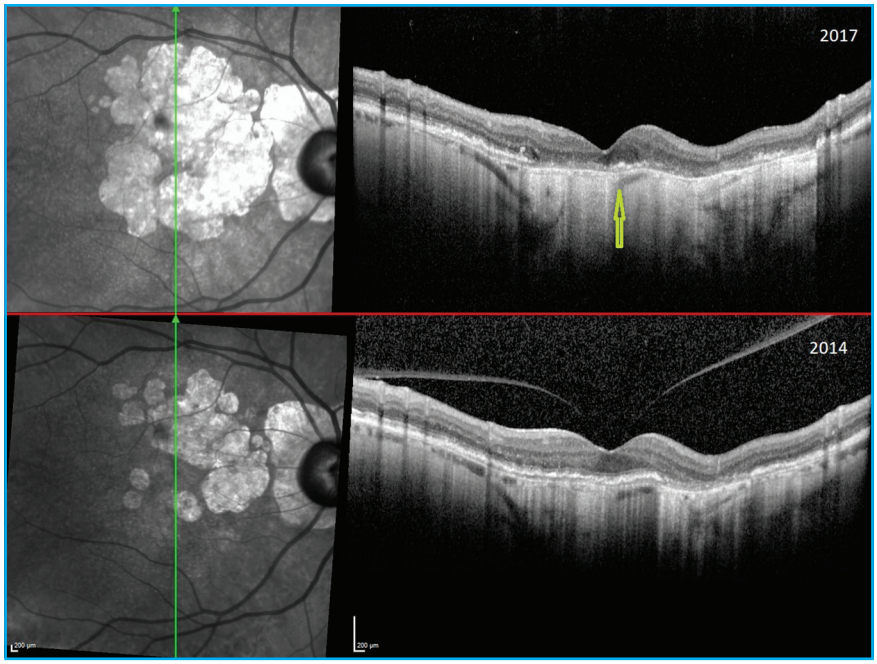

Fig. 1 : Évolution d'une atrophie géographique entre 2014 et 2017. Si on voit bien l'extension géographique sur les clichés infrarouges, les modifications en OCT avec la disparition progressive des couches externes de la rétine renseignent également sur l'évolution fonctionnelle. Les quelques photorécepteurs résiduels (**flèche verte**) expliquent l'acuité résiduelle de 2/10.

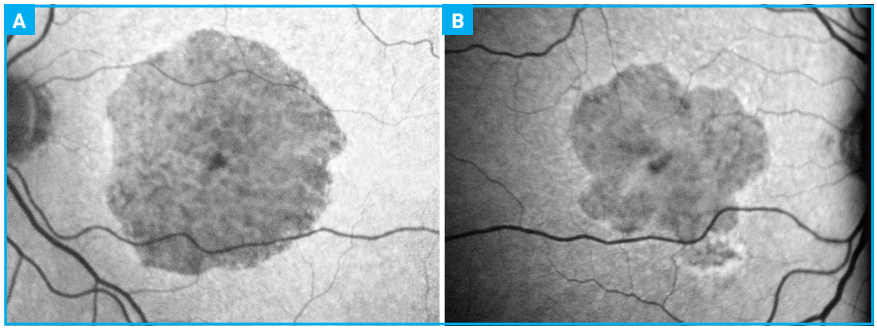

Fig. 2 : Atrophie géographique semblant symétrique sur les deux yeux d'une patiente de 70 ans. Si l'œil gauche (**A**) a bien une acuité de 1/20, l'œil droit (**B**) conserve une acuité de mauvaise qualité mais mesurée à 4/10.

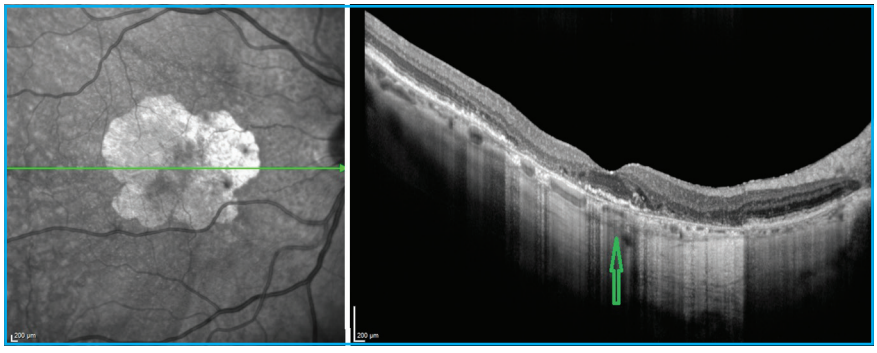

Fig. 3 : L'OCT maculaire de l'œil droit explique cette acuité en montrant des photorécepteurs survivants (**flèche verte**), qui pourraient être une cible parfaite pour un traitement de sauvetage de la vision.

syntaxique n'étant pas encore obtenu, il est difficile de comparer les chiffres mais les estimations générales montrent une prévalence plus importante en Europe et aux États-Unis qu'en Asie et en Afrique, estimations vérifiées si on s'intéresse aux types ethniques sans considérations géographiques.

L'étiologie de la DMLA et de l'AG reste imprécise, elle résulterait d'une combinaison de facteurs, notamment un stress oxydatif marqué, une inflammation chronique ainsi que des facteurs génétiques et environnementaux prédisposants. Les acides gras et la présence de photosensibilisateurs augmentent la production de produits réactifs de l'oxygène (ROS) dans la rétine. Le stress oxydatif induit par les ROS peut provoquer l'induction d'une nécrose programmée dans les cellules de l'EP et une inflammation chronique, conduisant à une réponse immunitaire pathologique dans la maculopathie liée à l'âge (MLA) puis à l'atrophie. Génétiquement, le polymorphisme dans un certain nombre de gènes, y compris ceux de la voie du complément, a été associé à la DMLA, soulignant l'implication de l'inflammation, du métabolisme lipidique et du dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire dans la MLA puis l'atrophie.

Ces modifications génétiques prédisposantes sont retrouvées dans plus de 50 % des cas. Il s'agit d'un domaine de recherche actif mais l'hypothèse actuelle est qu'avec le vieillissement, les dommages causés par les facteurs de stress oxydatif s'accumulent ce qui, en raison de cette prédisposition génétique, se traduirait par l'apparition de dépôts de drusen et de lipofuscine (DMLA précoce et intermédiaire). Ces produits et d'autres du stress oxydatif peuvent déclencher une inflammation locale par de multiples voies, en particulier par celle de la cascade du complément, conduisant finalement à la perte de photorécepteurs, de l'EP et de choriocapillaire, aboutissant à des lésions atrophiques qui augmentent avec le temps.

Plus récemment, une autre hypothèse est née : grâce à l'angiographie par OCT, des modifications du flux de la choriocapillaire ont été retrouvées autour des lésions d'atrophie [4], porteuses de nouvelles théories vasculaires dans l'étiologie de l'atrophie géographique. Cependant, le rôle de la choriocapillaire étant la nutrition des photorécepteurs à travers l'EP, on peut aussi imaginer que c'est la disparition des photorécepteurs qui provoque celle de la choriocapillaire.

Traitements

La prise en charge thérapeutique est pour l'instant limitée, en l'absence de certitudes sur l'origine de l'atrophie. Si, pour la DMLA néovasculaire, la découverte du rôle du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) a permis l'apparition et l'explosion des traitements améliorant ou stabilisant l'acuité depuis un peu plus de 15 ans, il n'y a pas encore de certitude pour l'atrophie géographique. Les anti-VEGF traitent efficacement la néovascularisation indépendamment de son étiologie, ce qui ramène après quelques années la DMLA néovasculaire traitée à une DMLA atrophique. Il est d'ailleurs parfois très difficile de faire rétrospectivement, cliniquement comme en OCT, la différence entre les deux. Il n'existe pas encore cette chance pour l'atrophie géographique "pure", pour laquelle des hypothèses étiologiques existent mais sans cible clairement définie, qui pourrait conduire avec certitude à un traitement antagoniste spécifique.

Le plus utile pour les patients reste pour l'instant la prise en charge orthoptique de basse vision et la connaissance par les ophtalmologistes des études visant à essayer de ralentir l'évolution pour adresser les patients dans les centres participants. Enfin, dans les cas d'atrophie géographique étendue avec des acuités à moins de 1/20, on pourra proposer bientôt des traitements de remplacement des photorécepteurs disparus par rétine artificielle.

Prise en charge orthoptique

Elle reste donc la base du traitement pour l'immense majorité des patients qui devraient être systématiquement adressés aux orthoptistes et centres spécialisés dès que la situation l'exige, c'est-à-dire dès que le patient est gêné [5-7]. La prise en charge comprend d'abord un bilan subjectif qui évaluera la gêne ressentie et la motivation du patient, puis un bilan objectif qui permettra entre autres buts la recherche d'un point de fixation stable extrafovéolaire (***fig. 4***).

La rééducation permettra d'améliorer l'utilisation des aides optiques éventuellement utiles et de développer la stabilité de fixation. Il faut bien faire comprendre au patient que la rééducation n'améliore souvent pas l'acuité visuelle et n'interagit pas avec l'évolution, mais améliore considérablement la qualité de vie en lui apprenant à mieux utiliser les capacités visuelles résiduelles. Il n'y a que rarement besoin des systèmes grossissants complexes, difficiles à utiliser, et la surcorrection de près, éventuellement avec une loupe à main, peut suffire,

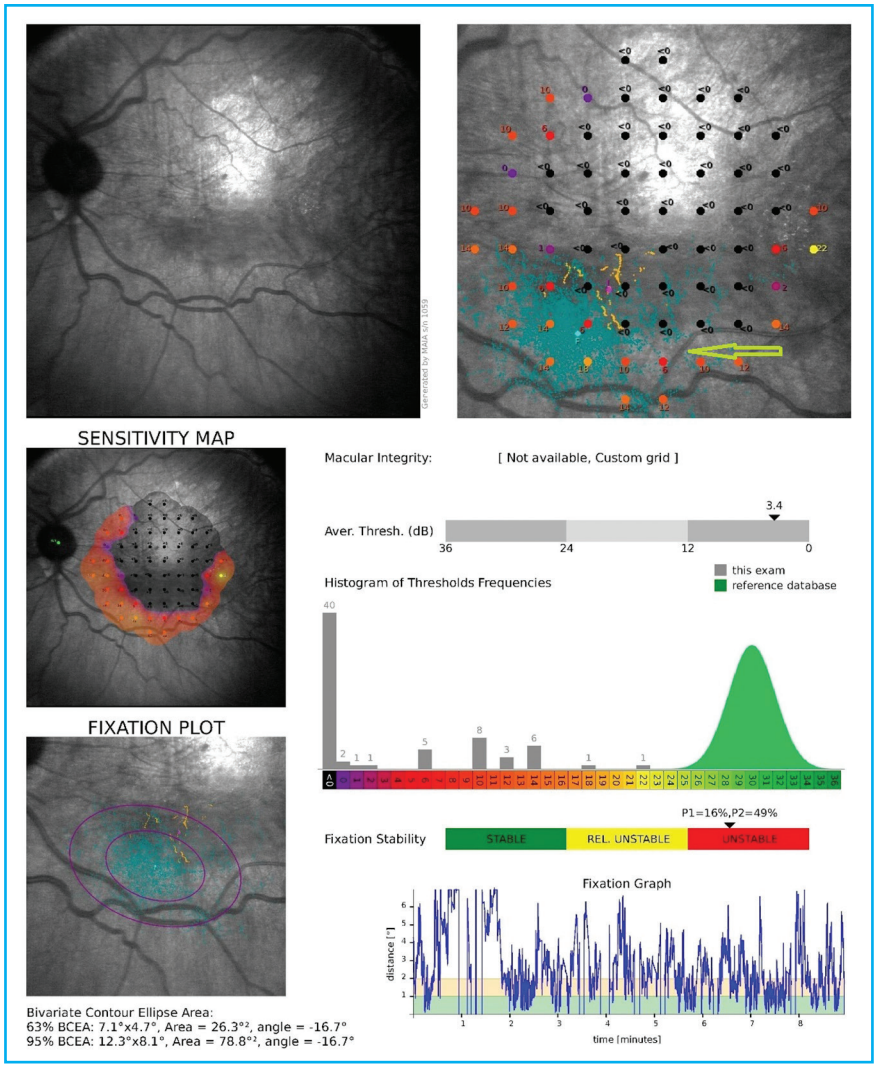

Fig. 4 : Localisation en micropérimétrie du PRL (*Preferred Retina Locus*), point de fixation excentrique choisi par le patient et développé par la rééducation basse vision. À noter qu'un meilleur point de fixation peut être retrouvé en basse vision et le travail consistera à apprendre au patient à changer de PRL s'il donne de meilleures performances visuelles. Ce n'est cependant qu'une partie de cette rééducation.

Revues générales

associée à une rééducation prolongée pour ancrer l'excentricité de la vision.

Freiner l'évolution

De nombreuses études sont en cours depuis quelques années, la plupart en phases I/II, très peu passées en phase III, presque toutes basées sur la théorie de l'anomalie dans la cascade du complément qui serait à l'origine de l'atrophie rétinienne secondaire aux dépôts sous-rétiniens [8]. À l'heure de l'écriture de ce papier, une trentaine d'études préliminaires sont en cours et nous ne citerons que quelques exemples tirés du site clinicaltrials.gov. L'absence de traitement approuvé a provoqué l'intérêt de certains laboratoires qui commencent à proposer soit différentes cibles pour rétablir un fonctionnement normal de la cascade du complément, soit cherchent à en limiter les conséquences pathologiques.

>>> Réduire la production de produits résultants du stress oxydatif et donc l'apparition de drusen et lipofuscine pour diminuer l'inflammation locale (élamipretide par exemple, en étude par injections sous-cutanées). On peut en rapprocher les études de photobiomodulation qui stimulerait le métabolisme des cellules dans les phases précoces [9], de même que les études de traitement par laser en dessous du seuil de photocoagulation dans le même but [10].

>>> Protéger de l'apoptose les cellules menacées par l'inflammation : injections intrarétiniennes d'ONL1204.

>>> Réguler l'action de la cascade du complément, soit chez les patients avec une mutation prouvée sur le facteur C1 du complément, soit de façon plus générale, sans tenir compte du profil génétique. Les voies d'abord sont soit intravitréennes répétées, soit par injections sous-rétiniennes pour les thérapies géniques :
– diminuer l'activité du facteur du complément B (IONIS-FB-LRx, utilisé en injections sous-cutanées) ;
– lutter contre la trop forte activité du complément C3 (par anticorps humanisés en injection intravitréenne de l'étude CATALINA) ou du C5 comme avec l'avacincaptad pegol (par injections intravitréennes comme dans l'étude ISEE2008 actuellement en cours) [11] ou des deux en même temps avec le ANX007, anticorps monoclonal se liant à un fragment du C1q qui permettrait de réguler l'expression du C3 et du C5 ;
– le HMR59, porté par un adénovirus, est injecté en sous-rétinien dans une phase I/II avec une normalisation de la cascade du complément pour cible.

>>> Diminuer l'apoptose rétinienne et l'extension géographique, en se basant cette fois-ci plus sur des études épidémiologiques que des connaissances physiopathogéniques claires : un essai est en cours avec la metformine, donnée pour diminuer la progression des MLA chez des patients non diabétiques, ou une tétracycline, la doxycycline, dont l'action anti-inflammatoire pourrait également ralentir l'évolution.

La liste des études cliniques reste longue mais probablement moins que celle des études qui n'ont pas passé la phase I/II. Jusqu'à présent, aucune étude de phase III après une phase II semblant prometteuse n'est parvenue à obtenir des résultats significatifs sur le ralentissement de la progression, comme par exemple celle utilisant le lampalizumab [12], étude la plus grande jamais faite sur ces traitements.

Réparer les lésions de l'épithélium pigmentaire

Le phénomène le plus visible dans l'atrophie géographique est la disparition progressive de l'épithélium pigmentaire, dont on pense que le métabolisme anormal provoque l'apparition de MLA qui stimule des réactions inflammatoires mal contrôlées par la cascade du complément. Remplacer l'épithélium pigmentaire par des cellules souches différenciées en EP peut donc paraître une bonne solution. La différenciation des cellules souches autologues ne ferait que reproduire les anomalies génétiques initiales et la meilleure solution semble donc d'utiliser des cellules d'origine embryonnaire transformées en EP. L'espace sous-rétinien bénéficie d'un certain privilège immunitaire, le contrôle d'une réaction contre le tissu greffé est maintenant bien codifié et semble possible avec un traitement anti-rejet de quelques semaines.

Cette approche a commencé il y a une dizaine d'années et progresse doucement depuis, ralentie par l'absence de modèle animal, les résultats *in vitro* sur culture ne pouvant prédire ceux *in vivo* en raison des interactions entre les cellules souches différenciées en EP, une membrane de Bruch elle-même anormale, épaissie et fragmentée dans la MLA et le métabolisme des photorécepteurs sus-jacents. Les modèles de différenciation des cellules embryonnaires en EP semblent maintenant stables, sans que l'on puisse toutefois toujours reproduire des cellules ayant exactement les mêmes activités métaboliques que celles d'un EP normal [13].

De nombreuses questions se posent encore :
– quelle est l'activité métabolique réelle des cellules de l'EP recréé ?
– quelle est leur survie dans l'espace sous-rétinien sur une membrane de Bruch altérée ?
– est-il possible d'utiliser des cellules d'EP transplantées sur une membrane de Bruch synthétique ?
– a-t-on la certitude que les cellules transplantées ne vont pas continuer à se multiplier (tératogénicité) ?
– l'EP recréé peut-il sauver les photorécepteurs restants ou même refaire fonctionner les photorécepteurs endommagés mais pas encore disparus ?

On peut reprendre la conclusion donnée par Bainbridge sur ses études orientées vers les patients présentant une perte de vision centrale par maladie de Stargardt

étendue [14] : "*les preuves de l'innocuité appuient largement la justification d'études supplémentaires pour explorer l'impact d'une intervention à un stade précoce de la dégénérescence lorsque les photorécepteurs survivants peuvent bénéficier d'une amélioration de la fonction et de la survie*".

Il faudrait donc oser greffer des patients à un stade débutant de l'atrophie avec une acuité visuelle pas trop basse pour enrayer ou inverser l'évolution, ce qui reste difficile à proposer mais viendra certainement dans un avenir que l'on espère proche. À un stade avancé, quand il n'y a plus de photorécepteurs à secourir, il faudrait non seulement remplacer l'EP mais surtout y associer des photorécepteurs également dérivés des cellules souches embryonnaires. Ces travaux, menés par exemple à l'Institut de la Vision à Paris par l'équipe d'Olivier Gouraud et José Sahel [15], semblent extrêmement prometteurs mais encore à un stade très préliminaire.

Remplacer les photorécepteurs disparus

Dans l'atrophie géographique avancée, nous avons vu la cascade d'événements qui aboutit à la destruction étendue des photorécepteurs. Indépendamment des causes initiales, sachant que les cellules rétiniennes de transmission restent longtemps préservées, la stimulation de ces structures par des photorécepteurs artificiels est-elle possible ? C'est le but des études utilisant la puce PRIMA, une plaque de 4 mm^2 et 30 µm d'épaisseur implantée sous la macula atrophique. Cette puce comporte un peu moins de 400 micro-diodes stimulées par un faisceau de lumière dans le proche infrarouge et transformant le signal infrarouge en stimulation électrique transportée par les cellules bipolaires et ganglionnaires au nerf optique. Le faisceau infrarouge amène aussi l'énergie au système qui peut donc être totalement sans fil, facilitant son implantation sous-rétinienne par voie de vitrectomie. La position sous-rétinienne permet également d'utiliser le premier codage du signal réalisé par les cellules horizontales, respectant ainsi la rétinotopie et donnant une qualité de vision bien meilleure que ce que faisaient les systèmes de rétine artificielle prérétiniens (***fig. 5***).

Après quelques années de mise au point et d'études animales [16], une première étude de faisabilité et sécurité sur 5 patients est pratiquement terminée (PRIMA-FS), montrant une amélioration visuelle chez tous les patients suivis à 3 ans sans dégradation de la vision naturelle en dehors de la puce [17], ouvrant la voie à une étude multicentrique internationale européenne qui vient de commencer (PRIMAVERA). Le recrutement est limité à des patients ayant une acuité visuelle résiduelle de moins de 1/20 sur l'œil inclus, uniquement par DMLA sèche, sans aucun antécédent de néovascularisation ni d'autre pathologie associée qui pourraient intervenir dans la baisse d'acuité. Les résultats seront jugés après au moins 3 ans sur l'acuité visuelle récupérée, l'amélioration de la qualité de vie et les éventuels incidents.

POINTS **FORTS**

- La DMLA atrophique est fréquente, avec une incidence augmentant avec celle de l'espérance de vie.
- Elle est multifactorielle donc rendant les traitements préventifs difficiles à évaluer.
- De nombreuses études sont en cours pour essayer de ralentir l'évolution : les patients devraient être adressés aux centres spécialisés.
- Dès qu'une gêne importante apparaît, les patients devraient être confiés à des centres de rééducation basse vision.

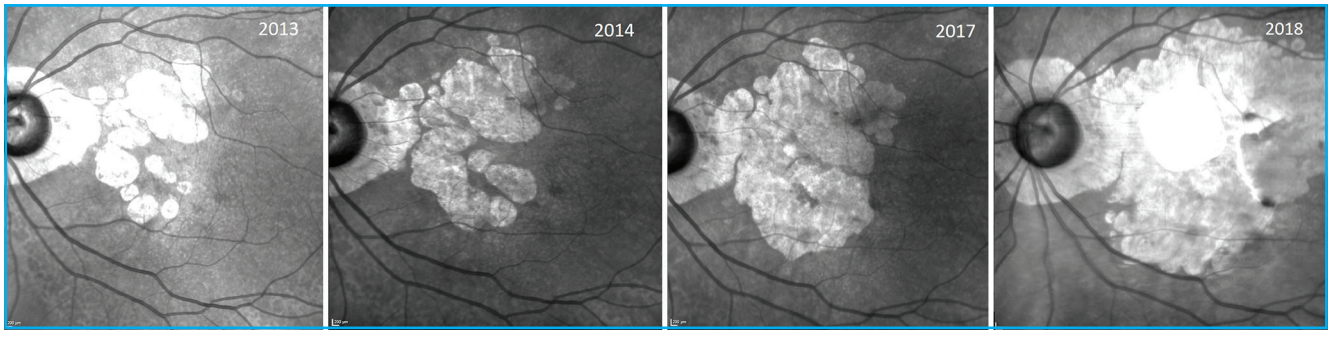

Fig. 5 : Évolution de l'atrophie géographique d'une patiente de 72 ans. La dégradation de l'acuité visuelle, passant de 5/10 en 2013 à moins de 1/20 en 2017 à gauche, a fait proposer l'implantation d'une puce sous-rétinienne PRIMA il y a 3 ans.

Revues générales

Conclusion

La DMLA sèche reste donc une des dernières frontières dans la pathologie rétinienne, avec de nombreuses études cherchant soit à ralentir l'évolution vers une atrophie géographique étendue, soit à remplacer l'épithélium pigmentaire malade à un stade précoce ou à un stade plus tardif et, dans ce cas, en y associant des photorécepteurs. À un stade tardif d'atrophie complète, la seule solution reste d'utiliser des photorécepteurs artificiels, insensibles aux conditions sous-jacentes de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schmitz-Valckenberg S. The journey of "geographic atrophy" through past, present, and future. *Ophthalmologica*, 2017;237:11-20.
2. Sadda SR, Guymer R, Holz FG *et al.* Consensus definition for atrophy associated with age-related macular degeneration on OCT: classification of atrophy report 3. *Ophthalmology*, 2018;125:537-554.
3. Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB *et al.* The progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2018;125:369-390.
4. Streho M, Lavallee G, Aimadaly M *et al.* Geographic atrophy and OCT angiography: descriptive study and correlation with autofluorescence. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2019;50:e222-e228.
5. Van Nispen RM, Virgili G, Hoeben M *et al.* Low vision rehabilitation for better quality of life in visually impaired adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020;1:CD006543.
6. Cohen SY, Delhoste B, Beaunoir MP *et al. Guide pratique de rééducation des bases visions : réhabilitation visuelle des personnes adultes malvoyants atteintes de DMLA ou autres maladies maculaires*. EMC : Elsevier, 2000.
7. Fintz AC, Gottenkiene S, Speeg-Schatz C *et al.* Qualité de vie des déficients visuels adultes après prise en charge en consultation basse vision : une étude pilote. *J Fr Ophtalmol*, 2011;34:526-531.
8. Kassa E, Ciulla TA, Hussain RM *et al.* Complement inhibition as a therapeutic strategy in retinal disorders. *Expert Opin Biol Ther*, 2019;19:335-342.
9. 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.
10. Guymer RH, Wu Z, Hodgson LAB *et al.*; Laser Intervention in Early Stages of Age-Related Macular Degeneration Study Group. Subthreshold nanosecond laser intervention in age-related macular degeneration: The LEAD randomized controlled clinical trial. *Ophthalmology*, 2019;126:829-838.
11. Jaffe GJ, Westby K, Csaky *et al.* C5 inhibitor avacincaptad pegol for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: a randomized pivotal phase 2/3 trial. *Ophthalmology*, 2020:123:576-586.
12. Holz FG, Sadda SR, Busbee B *et al.*; Chroma and Spectri Study Investigators. Efficacy and safety of lampalizumab for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: Chroma and Spectri phase 3 randomized clinical trials. *JAMA Ophthalmol*, 2018;136:666-677.
13. Qiu TG. Transplantation of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cells (MA09-hRPE) in macular degeneration. *NPJ Regen Med*, 2019;4:19.
14. Mehat MS, Sundaram V, Ripamonti C *et al.* Transplantation of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cells in macular degeneration. *Ophthalmology*, 2018;125:1765-1775.
15. Gagliardi G, Ben M'Barek K, Chaffiol A *et al.* Characterization and transplantation of CD73-positive photoreceptors isolated from human iPSC-derived retinal organoids. *Stem Cell Reports*, 2018; 11:665-680.
16. Palanker D, Le Mer Y, Mohand-Said S *et al.* Photovoltaic restoration of central vision in atrophic age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2020;127:1097-1104.
17. Muqit MMK, Hubschman JP, Picaud S *et al.* PRIMA subretinal wireless photovoltaic microchip implantation in non-human primate and feline models. *PLoS One*, 2020;15:e0230713.

L'auteur a déclaré être consultant auprès de la société Pixium-Vision.