Prise en charge de l'atrophie géographique

RÉSUMÉ : L'année 2022 restera comme une année charnière pour le traitement de la DMLA atrophique. Plusieurs études concurrentes et simultanées semblent confirmer qu'il y aurait un espoir de ralentissement médicamenteux de l'évolution inexorable de la forme sèche de la DMLA : l'atrophie géographique.
D'autres voies de recherche plus simples que les IVT mensuelles pour les patients semblent aussi envoyer des signaux positifs. Les patients qui ont des formes intermédiaires de DMLA sèche doivent donc absolument être suivis en ophtalmologie car lorsque les traitements freinateurs seront disponibles, c'est dès le début de l'atrophie qu'ils seront le plus efficaces.
La prise en charge en basse vision est par ailleurs indispensable pour tous les patients symptomatiques

→ **Y. LE MER**
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Fondation Adolphe de Rotschild, PARIS.

Depuis le début du XX^{e} siècle en France, la hausse de l'espérance de vie se poursuit grâce aux progrès dans la lutte contre les maladies cardiovasculaires et les cancers. En 2020, d'après l'Insee, l'espérance de vie en France a atteint 79,2 ans pour les hommes et 85,3 ans pour les femmes. Si on peut se réjouir de ces progrès sanitaires, il faut aussi s'attendre à une augmentation de fréquence des pathologies dont la cause principale semble être le vieillissement comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

Les projections mondiales pourraient atteindre les 288 millions de cas de cécité d'ici 2040, toutes formes de DMLA confondues avec une large majorité par atrophie géographique (AG). En effet, la découverte du rôle du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) dans la DMLA néovasculaire et l'utilisation des anti-VEGF ont permis une diminution significative des cécités liées à cette pathologie (d'au moins 50 % dans les pays disposant de registres efficaces comme le Danemark) alors que celles liées à la DMLA sèche, appelée officiellement atrophie géographique, continuent à augmenter : il n'y a en effet à ce jour aucun traitement validé ayant fait la preuve de son efficacité.

Physiopathogénie

La physiopathogénie de l'AG est multifactorielle et mal connue, impliquant à la fois la génétique, le stress oxydatif, les facteurs environnementaux, des mécanismes inflammatoires et ischémiques.

La présence de drusen est considérée comme la marque des premiers stades de la DMLA. Les drusen peuvent s'élargir, devenir confluents et évoluer vers des décollements de l'épithélium pigmentaire rétinien (EP) drusénoïdes. Cela perturbe l'interaction entre la membrane de Bruch et l'EP, inhibant certaines fonctions de l'EP, y compris la capacité cruciale de transporter des débris de photorécepteurs à travers la membrane de Bruch vers la choriocapillaire, facilitant encore plus l'accumulation de lipofuscine et d'autres produits apparentés.

Les drusen contiennent plusieurs facteurs pro-inflammatoires, notamment les composants de la voie du complément et des produits liés à la lipofuscine qui ont été identifiés comme l'un des principaux contributeurs au développement de la DMLA. Plusieurs études suggèrent que l'activation de la voie du complément et par conséquent l'accumulation du complexe d'attaque membranaire (MAC) jouent un rôle clé dans la perte de choriocapillaire et dans le développement de la DMLA et de l'AG.

La présence de l'allèle Y402H dans le gène *CFH* est associée à des niveaux élevés de MAC et à un risque accru de perte de choriocapillaire au début de la DMLA. Des polymorphismes dans plusieurs autres gènes ont également été associés à un risque accru de développer

la DMLA, y compris les gènes impliqués dans la cascade de complément, *ABCA4* et *HTRA1* [1]. On ne sait toujours pas si ces allèles génétiques à risque sont associés au développement de la DMLA humide ou sèche, ou aux deux.

Pour résumer, les drusen provoquent une réaction d'inflammation surexprimée par stimulation de la voie alterne du complément à l'origine de la destruction de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire.

Prise en charge ophtalmologique

Même s'il n'y a pas encore de traitements efficaces, les patients atteints doivent être vus au moins annuellement. Il est dommage, en cas de perte de vision centrale, de perdre aussi la vision périphérique, par exemple par glaucome. Par conséquent, une surveillance est nécessaire. La chirurgie de la cataracte n'est pas un élément d'aggravation de l'atrophie géographique et on ne devrait plus voir de patients aveugles par cataracte non opérée en raison d'une DMLA. IL faut seulement prévenir les patients que l'opération a pour but de pouvoir surveiller l'évolution de la rétine et d'être dans les meilleures conditions optiques. La place des implants télescopiques en compensation visuelle reste à définir précisement.

Enfin, les patients doivent être prévenus que toute métamorphopsie doit amener à consulter en urgence, la conversion d'une atrophie géographique en DMLA exsudative survenant dans près de 10 % des cas

Prise en charge orthoptique

Le meilleur traitement reste la prise en charge en rééducation basse vision par les orthoptistes spécialisés. Il est d'autant plus efficace que les patients sont adressés tôt, dès les premiers symptômes liés à l'apparition de scotomes perturbant la vision centrale, avant même qu'il y ait une baisse de vision évidente mais avec modification de la qualité de vision. Le but est d'améliorer la qualité de vie des patients en leur apprenant les stratégies pour compenser ces scotomes jusqu'à développer l'excentricité [2]. La prescription de verres grossissants pour la vision de près est rarement suffisante et efficace, en tout cas sans support orthoptique. La prise en charge des systèmes optiques chez les adultes est mauvaise ou nulle et les prix élevés de ces systèmes ne doivent les faire conseiller qu'à coup sûr.

Freiner l'évolution

Aucun médicament n'a à ce jour fait la preuve de son efficacité dans cette indication mais cette assertion sera probablement bientôt fausse (***fig. 1 et 2***). Plusieurs pistes sont en cours dont certaines vont aboutir à des avancées qui sont un premier pas hésitant mais certain vers d'autres traitements.

Fig. 2 : Cette patiente avec épargne fovéolaire est le cas idéal pour bénéficier d'un traitement freinateur de l'évolution de l'atrophie. On voit sur l'OCT que l'atrophie rétrofovéolaire est incomplète alors qu'elle est complète juste à côté de la fovéa.

Fig. 1 : Patiente avec atrophie géographique débutante en 2013 (**A**) pour laquelle l'évolution en 2016 (**B**) s'est faite vers la destruction de la fovéa devenue complète en 2017 (**C**).

POINTS **FORTS**

- La physiopathogénie de la DMLA atrophique semble bien faire apparaître une hyperexpression de la voie alterne du complément, source de destruction de l'EP et des photorécepteurs.
- Le contrôle de cette hyperexpression semble bien ralentir l'évolution de l'atrophie : plus tôt seront traités les patients, meilleur sera le résultat, en sachant que les schémas thérapeutiques proposeront des IVT mensuelles ou bimensuelles.
- Les autres pistes de régulation du complément par voie générale ou thérapie génique semblent plus attirantes mais n'ont apporté aucune preuve d'efficacité.
- La rétine artificielle sans fils PRIMA pourrait amener une solution pour les pertes profondes de vision centrale avec des résultats dans un peu plus de 1 an.
- Aucun traitement approuvé n'existe actuellement et le meilleur traitement reste pour l'instant la rééducation basse vision faite par les orthoptistes formés.

Ainsi, on peut proposer de :

>>> Faire diminuer les drusen : c'est le but des traitements par photobiomodulation [3]. Il semble qu'il y ait effectivement un effet sur les drusen mais on manque de recul pour savoir si cela provoque un ralentissement de l'atrophie avec le temps.

>>> Prescrire des suppléments vitaminiques comme ceux utilisés dans l'étude AREDS 2 : s'ils peuvent montrer une certaine efficacité dans la prévention de la DMLA néovasculaire, ils ne semblent pas changer grand-chose dans l'évolution des surfaces d'atrophie géographique constituée.

>>> Réduire l'accumulation de sous-produits toxiques : de nombreuses pistes sont suivies pour réguler le cycle visuel, aider à la disparition ou la diminution des drusen. Les médicaments utilisés (chlorydrate d'emixustat, fenrétinide, vitamine A deutérée) sont des modulateurs du cycle visuel en cours d'étude dans des essais de phase II ou III chez l'homme.

>>> Se tourner vers les modulateurs de la voie du complément. Comme nous l'avons vu, il semble exister une surréactivité du complément dans la genèse des destructions dans l'AG [4]. Après l'échec du lampalizumab, premier traitement essayé en phase III, malgré une phase II prometteuse, d'autres molécules semblent approcher de la démonstration du ralentissement de l'AG :

- L'avacincaptad pegol est un anti-C5 qui, dans l'étude Gather à 18 mois, a montré une efficacité de 30 % sur le ralentissement de la progression des lésions d'AG par rapport au groupe témoin, avec des IVT mensuelles de 2 ou 4 mg, avec une augmentation du risque de conversion en forme néovasculaire de 10 % .

- Le pegcetacoplan (APL2), un anti-C3, a montré un ralentissement similaire de la progression de l'atrophie à 18 mois et probablement à 2 ans, dans deux études (DERBY et OAKS) en comparaison avec des injections simulées. Le taux d'apparition de néovaisseaux est également supérieur chez les yeux traités par rapport aux contrôles. Le médicament est probablement proche d'une approbation de la FDA et peut-être de l'Agence européenne du médicament. Il faudra cependant attendre plusieurs mois avant que ces médicaments n'atteignent le marché en sachant que la voie d'administration par IVT mensuelle ou bimensuelle devrait être faite à vie pour conserver une efficacité.

- Le danicopan est également un anti-C5 qui a la particularité d'être étudié dans un essai de phase II, donné par voie générale avec plusieurs posologies et en comparaison d'un placebo. Si la voie générale peut effectivement poser des problèmes de tolérance (par exemple, les patients doivent être vaccinés contre la méningite), elle peut présenter un avantage pour une pathologie presque toujours bilatérale dont le traitement se fait à vie.

- Le GT005 est une thérapie génique qui fait produire le facteur du complément I par la rétine. Le rôle principal de ce facteur est de contrôler l'activation des autres facteurs du complément. Il pourrait ainsi réguler l'hyperexpression du complément constatée dans l'atrophie géographique. À 2 ans dans une étude de phase I/II, on constate une augmentation du facteur du complément I et une diminution des autres facteurs, ce qui a permis de lancer deux nouveaux essais de phase II.

Arrêter l'évolution : les cellules souches

La logique derrière l'utilisation de cellules souches dans la DMLA atrophique est de remplacer les cellules de l'épithélium pigmentaire détruites par des cellules différenciées en EP soit d'origine fœtale, soit autologues à partir du sang. Quelle que soit l'origine, les cellules sont cultivées sur un support en une seule couche et implantées sous la rétine atteinte. Les cellules d'origine fœtale ont l'inconvénient d'exiger un

traitement antirejet tandis que les cellules autologues n'en ont pas besoin mais reproduisent d'éventuelles anomalies génétiques. L'idée est ancienne [5] mais une nouvelle étude récente organisée directement par la FDA apporte un espoir supplémentaire.

Utiliser un EP venant des cellules pluripotentes différenciées devrait arrêter l'évolution de l'atrophie et pourrait améliorer l'acuité visuelle en faisant un sauvetage des photorécepteurs agoniques mais pas morts sur les bords de l'atrophie.

Cette technologie suscite donc beaucoup d'espoirs mais, à ce jour, aucune donnée clinique approuvée à long terme ne les confirme.

Restaurer la vision

Quand tous les photorécepteurs ont disparu dans l'aire de l'atrophie, la seule solution pour améliorer la vision serait d'utiliser une rétine artificielle qui, implantée sous la rétine dans la zone aveugle, transforme les images en signal électrique transmis aux cellules bipolaires et surtout ganglionnaires restantes pour aller au nerf optique. C'est le principe de fonctionnement de la puce PRIMA [6], composée de 378 photodiodes sur un carré de 4 mm^2 de surface (***fig. 3 et 4***). Les

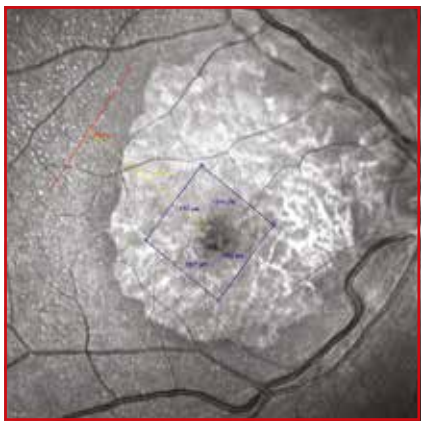

Fig. 3 : Planification préopératoire d'une implantation de puce PRIMA au milieu d'une atrophie géographique.

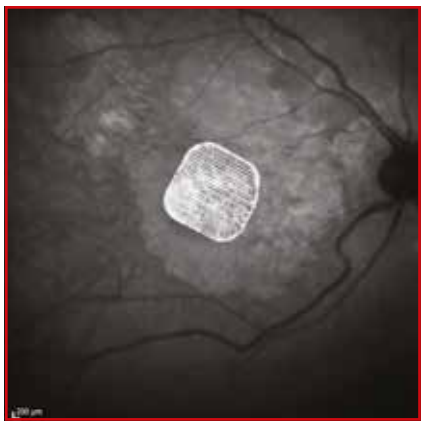

Fig. 4 : Rétinographie postopératoire montrant que la puce a été placée exactement sur la position souhaitée.

photodiodes sont sensibles uniquement au proche infrarouge, permettant une stimulation sans éblouir le reste de la rétine qui ne voit pas ou peu l'infrarouge.

Une étude internationale multicentrique vient de terminer ses inclusions et il faudra au moins une année pour avoir une idée des résultats en termes d'efficacité et de qualité de vie des patients légalement aveugles inclus.

Conclusion

Présenter une baisse d'acuité par atrophie géographique débutante sera moins désespérant en 2023 qu'au cours des siècles précédents. L'amélioration de la compréhension de certains mécanismes étiologiques de cette maladie multifactorielle, notamment le rôle de la suractivation de la cascade du complément, a permis en 2022 d'obtenir des résultats certes modestes mais certains, en faisant ralentir l'évolution par injection intravitréenne de modulateurs du complément. Le gain en qualité de vie reste discutable et l'adhésion des patients au traitement mensuel ou bimensuel sera difficile à obtenir : il faudra considérer comme un succès le patient qui n'a pas de dégradation visuelle et gardera son acuité.

La confirmation de ces résultats devrait permettre l'apparition commerciale de ces médicaments en 2023 alors que les études se poursuivent vers d'autres voies, par exemple de thérapie génique ou par voie générale. La première étude d'utilisation de cellules souches dans cette indication a commencé fin 2022 et nécessitera quelques années encore pour nous permettre de juger de son effet.

Enfin, les résultats de l'étude PRIMAVERA à la fin de 2023 ou début 2024 permettront de connaître la place exacte de cette technique de compensation du handicap pour les patients plus sévèrement atteints.

BIBLIOGRAPHIE

1. Armento A, Ueffing M, Clark SJ. The complement system in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci*, 2021;78:4487-4505.
2. Pyatova Y, Daibert-Nido M, Markowitz SN. Long term outcomes in dry age-related macular degeneration following low vision rehabilitation interventions. *Eur J Ophthalmol*, 2022;32:296-299.
3. Muste JC, Kalur A, Iyer A *et al.* Photobiomodulation therapy in age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*, 2021;32:225-232.
4. Desai D, Dugel PU. Complement cascade inhibition in geographic atrophy: a review. *Eye* (Lond), 2022;36:294-302.
5. Du H, Lim SL, Grob S *et al.* Induced pluripotent stem cell therapies for geographic atrophy of age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol*, 2011;26:216-224.
6. Palanker D, Le Mer Y, Mohand-Said S *et al.* Simultaneous perception of prosthetic and natural vision in AMD patients. *Nat Commun*, 2022;13:513.

Y. LE MER
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Fondation Adolphe de Rotschild, PARIS.

L'auteur a déclaré être consultant pour Pixium Vision.