Implant cellulaire secrétant du CNTF : les résultats de la phase III indiquent-ils une révolution technologique et conceptuelle ?

RÉSUMÉ : Les MacTel (télangiectasies maculaires) de type 2 sont une pathologie d'origine neurodégénérative secondaire à une altération des cellules de Müller dans un contexte de troubles du métabolisme de la sérine. Les anomalies vasculaires correspondent à des télangiectasies et à une prolifération du complexe capillaire profond secondaire à la disparition des photorécepteurs.
Le *ciliary neutrophic factor* (CNTF), qui est un neuroprotecteur, permettrait de ralentir la perte neurale dans les MacTel. Cela vient d'être démontré par deux études de phase III. Le CNTF est administré par une nouvelle procédure appelée thérapie cellulaire encapsulée. Il s'agit d'une capsule contenant des cellules capables de produire en permanence le principe actif, insérée chirurgicalement dans l'œil. En dehors d'un myosis chez 20 % des patients implantés, la tolérance semble excellente.

→ **V. KRIVOSIC**
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.

Les MacTel de type 2

Les télangiectasies maculaires, ou MacTel de type 2, correspondent à une dégénérescence vasculaire et neurogliale bilatérale de la rétine maculaire qui se manifeste par l'association d'une atrophie de la rétine avec des dilatations télangiectasiques de la maille capillaire maculaire qui commence en temporal de macula. Les symptômes apparaissent habituellement vers l'âge de 50 ans. Il s'agit d'une dégradation de la vision centrale qui s'approfondit très lentement.

L'aspect clinique typique associe un aspect blanchâtre de la rétine périmaculaire, des cristaux des couches rétiniennes internes, une dilatation d'une veinule maculaire et une migration pigmentaire. Les anomalies vasculaires sont dites occultes car peu visibles à l'examen du fond d'œil. Elles sont en revanche révélées par l'angiographie à la fluorescéine qui correspondait il y a peu à l'examen de référence permettant de faire le diagnostic des MacTel de type 2 (***fig. 1***) [1].

Ces anomalies vasculaires peuvent actuellement être bien mieux identifiées en angiographie en tomographie en cohérence optique (OCTA) [2]. L'OCT structurel a révélé la présence de kystes, aussi bien dans les couches internes que dans les couches externes de la rétine, et la survenue de perte des photorécepteurs matérialisée par une rupture de la zone ellipsoïde [3] . Cette rupture a tendance à s'élargir au cours de l'évolution [4] et est corrélée à une diminution de la sensibilité rétinienne [5]. L'épaisseur maculaire n'est pas augmentée dans les MacTel de type 2. On observe plutôt un amincissement. L'évolution se fait vers l'atrophie maculaire. Elle peut parfois se compliquer d'une néovascularisation intrarétinienne (***fig. 2***).

Une maladie neurodégénérative

L'hypothèse d'une origine vasculaire des MacTel de type 2 a été remise en cause par la visualisation des altérations des couches rétiennes en OCT, et surtout par les études menées sur des yeux de donneurs qui ont mis en évidence une diminution du nombre de cellules de Müller [6]. Par ailleurs, il a été possible de confirmer la disparition des photorécepteurs dans les ruptures de la zone ellipsoïde observée en OCT. L'optique adaptative confirme également l'absence de photorécepteur au niveau des zones d'altération de la zone d'interdi-

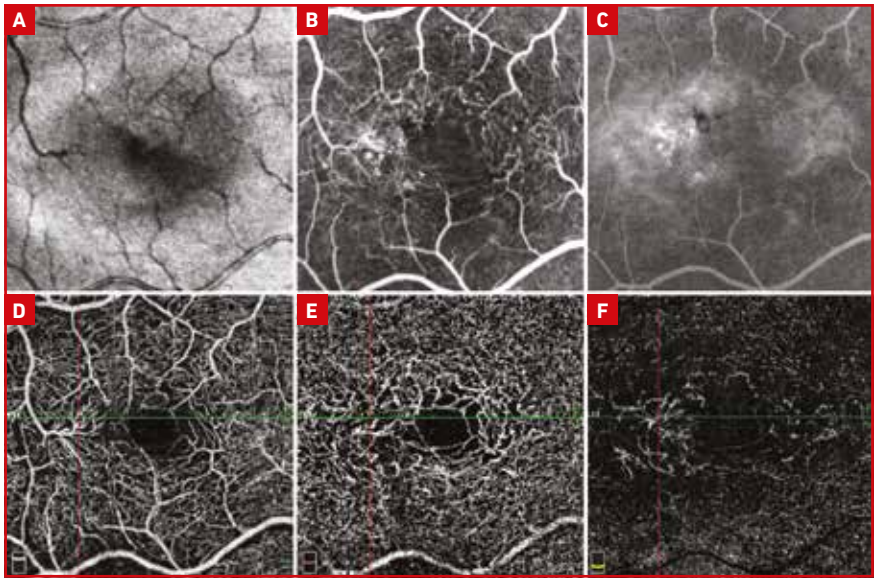

Fig. 1 : Forme modérée de MacTel de type 2 de l'œil droit d'un patient de 57 ans. **A :** le cliché en lumière bleue permet de mettre en évidence une zone blanche, ovale, dans la région maculaire. **B :** les temps précoces de l'angiographie à la fluorescéine révèlent les télangiectasies. **C :** celles-ci sont masquées par la diffusion aux temps tardifs. Les télangiectasies prédominent en temporal de la macula et sont connectées à une veinule qui plonge à angle droit dans la rétine. Elles sont bien mieux visibles en tomographie à cohérence optique angiographie. **D :** le plexus vasculaire superficiel est peu modifié. **E et F :** les anomalies prédominent au niveau du complexe capillaire profond (**E**) et bourgeonnent dans les couches externes avasculaires (**F**).

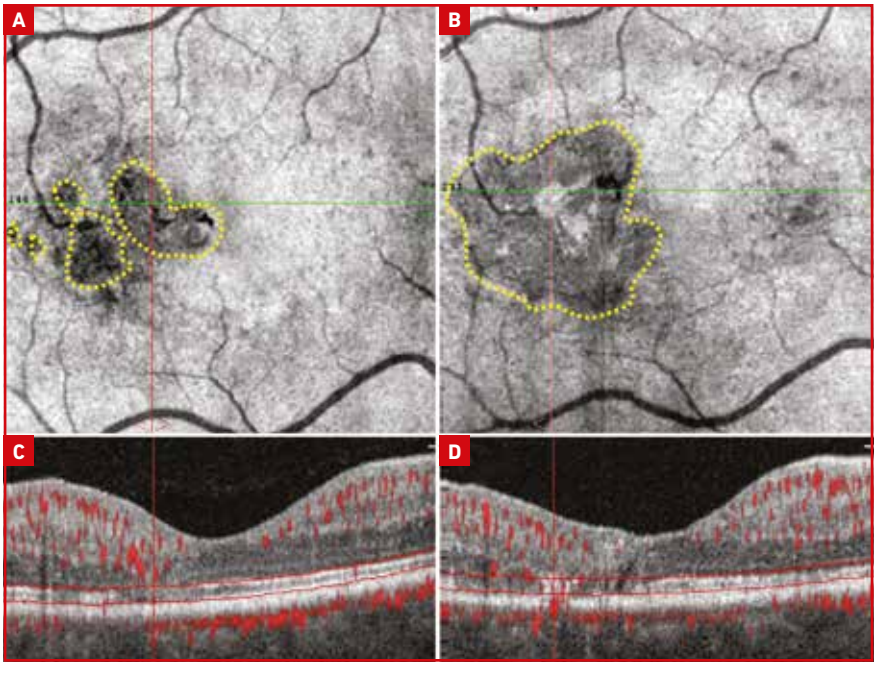

Fig. 2 : Majoration de la rupture de la zone ellipsoïde au bout de 4 années de suivi. **A :** image en face de l'examen en tomographie en cohérence optique (OCT) structurel segmenté au niveau des couches externes réalisé en 2017. Plusieurs ruptures de la zone ellipsoïde sont entourées en jaune. **B :** B-scan de l'OCT avec signal de flux. Le plexus capillaire profond prolifère en regard des ruptures de la zone ellipsoïde. **C :** en 2021, les ruptures ont conflué en une seule large rupture (**entourée en jaune**). **D :** la prolifération capillaire est piégée dans une migration pigmentaire.

gitation [7]. L'hypothèse actuellement proposée est la suivante : il s'agirait d'une pathologie principalement neurodégénérative, secondaire à une altération des cellules de Müller. Le dysfonctionnement et la disparition de celles-ci entraîneraient la mort des photorécepteurs. Le remodelage vasculaire pourrait n'être que secondaire à la perte neurale [2, 8]. L'altération des cellules de Müller pourrait être secondaire à un trouble du métabolisme de la sérine résultant en une accumulation d'un certain type de sphingolipides neurotoxiques (les désoxysphingolipides) [9].

Le ciliary neurotrophic factor

Les données les plus récentes mettant en avant une hypothèse neurodégénérative, il a semblé licite d'évaluer l'intérêt d'un neuroprotecteur. Le *ciliary neurotrophic factor* (CNTF) est un des nombreux facteurs neurotrophiques secrétés de manière endogène par les neurones et les cellules de Müller. Les études précliniques menées sur des modèles animaux de rétinite pigmentaire ont montré qu'il permettait de retarder la mort des photorécepteurs [10]. La molécule est délivrée par un système de thérapie cellulaire encapsulée placé chirurgicalement dans la cavité vitréenne (NT-501). Les cellules (*CNTF-secreting NTC-201.6A cells*) contenues dans cette capsule semi-perméable vont fabriquer et relarguer la molécule pendant une période prolongée (***fig. 3***) [11].

Le CNTF a été évalué chez l'homme dans plusieurs pathologies rétiniennes, l'hypothèse étant qu'il pourrait limiter la perte des photorécepteurs. Il n'a néanmoins pas été possible de démontrer son efficacité dans la rétinite pigmentaire ni dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). En revanche, dans un autre modèle animal de MacTel 2 obtenu par *knock-out* des cellules de Müller, les injections intravitréennes de CNTF ont permis de réduire l'apoptose des photorécepteurs [12].

POINTS **FORTS**

- C'est une disparition des cellules de Müller dans un contexte de trouble du métabolisme de la sérine qui serait à l'origine des MacTel de type 2.
- La perte en photorécepteurs est quantifiable et monitorable par la mesure de la rupture de la zone ellipsoïde en tomographie en cohérence *spectral domain*. La micropérimétrie permet d'évaluer le retentissement fonctionnel de la perte en photorécepteurs.
- Le *ciliary neurotrophic factor* (CNTF) est un neuroprotecteur qui permettrait de ralentir la perte en photorécepteurs chez les patients présentant des MacTel de type 2.
- Le CNTF est administré par la méthode de la thérapie cellulaire encapsulée qui consiste à introduire chirurgicalement dans l'œil une capsule contenant des cellules génétiquement modifiées pour produire le principe actif souhaité.

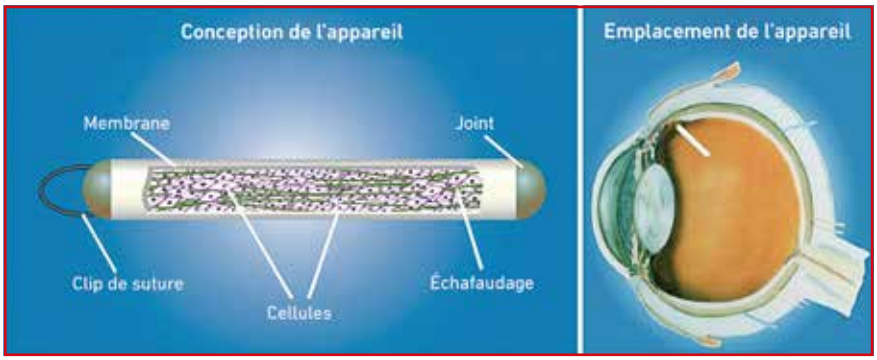

Fig. 3 : Schéma de la capsule contenant les cellules de l'épithélium pigmentaire modifiées qui vont secréter le CNTF (*ciliary neurotrophic factor*) qui sera libéré dans la cavité vitréenne des patients. Le dispositif est implanté chirurgicalement et fixé à la sclère au niveau de la pars plana.

Le CNTF dans l'étude MacTel

Un essai clinique évaluant l'efficacité et la tolérance du Renexus CNTF a été initié par la fondation privée à but non lucratif Lowy Medical Research Institute (LMRI), en collaboration avec le laboratoire Neurotech Pharmaceuticals (Neurotech USA, Cumberland, Rhode Island, États-Unis), en 2015. Les résultats de l'étude de phase I, menée sur 7 patients suivis pendant 4 ans, ont conclu à une bonne tolérance de ce médicament [13].

Une étude de phase II a ensuite évalué l'efficacité sur 99 yeux de 67 patients pendant 24 mois. Le critère d'évaluation principal a été l'évolution de la surface de rupture de la zone ellipsoïde. Cette mesure était réalisée sur des image en face d'OCT structurel *spectral domain* [14]. Les résultats ont montré une extension moindre de la rupture de la zone ellipsoïde dans le groupe traité par rapport au groupe témoin (0,22 mm^2 *vs* 0,27 mm^2 ; p = 0,04). Ce résultat était corrélé à une diminution de la sensibilité rétinienne moins importante dans le groupe traité que dans le groupe témoin (p = 0,07). La vitesse de lecture s'est maintenue dans le groupe traité alors qu'elle s'est dégradée dans le groupe témoin.

Aucun effet secondaire grave rattachable au traitement n'a été identifié. Un myosis a été rapporté dans environ 20 % des cas [15]. Il s'agit d'un effet secondaire mineur qui avait déjà été décrit dans la littérature rapportant les essais thérapeutiques du CNTF dans d'autres indications. Ce myosis peut entraîner une difficulté de l'adaptation à l'obscurité.

Les résultats de deux études de phase III (Protocol A et B), menées sur 225 patients aux États-Unis, en Australie et en Europe, confirment l'efficacité du Renexus. Cela a été annoncé fin 2022 par le laboratoire NeuroTech. La progression de la maladie a été réduite de 56,4 % (Protocol A) et 29,2 % (Protocol B) chez les patients implantés par rapport aux groupes contrôles.

Conclusion

L'étude MacTel a permis une meilleure compréhension de l'évolution clinique de la maladie. L'exploitation des différentes techniques d'imagerie a permis de corréler les altérations du tissu maculaire avec la dégradation de la fonction visuelle. Il a également été possible de réorienter la physiopathogénie de cette maladie vers une origine neurodégénérative plutôt que vasculaire.

L'évaluation d'un neuroprotecteur a donné des résultats encourageants dans les études précliniques chez l'animal. Le biomarqueur retenu pour être le critère d'évaluation principal a été sélectionné avec soin. La mesure de la surface de rupture de la zone ellipsoïde présente l'intérêt d'analyser de manière très fine la perte en photorecepteur tout en étant corrélée à l'altération de la fonction visuelle. L'étude de phase I évaluant le CNTF dans les MacTel de type 2 a montré sa bonne tolérance. Les résultats positifs de l'étude de phase II viennent d'être confirmés par deux études de phase III.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gass JD, Blodi BA. Idiopathic juxtafoveolar retinal telangiectasis. Update of classification and follow-up study. *Opthalmology*, 1993;100:1536-1546.
2. Gaudric A, Krivosic V, Tadayoni R. Outer retina capillary invasion and ellipsoid zone loss in macular telangiectasia type 2 imaged by optical coherence tomography angiography. *Retina*, 2015;35:2300-2306.
3. Gaudric A, Ducos de Lahitte G, Cohen SY *et al.* Optical Coherence Tomography in Group 2A Idiopathic Juxtafoveolar Retinal Telangiectasis. *Arch Ophthalmol*, 2006;124:1410-1419.
4. Sallo FB, Peto T, Egan C *et al.* The IS/OS Junction Layer in the Natural History of Type 2 Idiopathic Macular Telangiectasia. *Invest Opthalmol Vis Sci*, 2012;53:7889-7895.
5. Issa PC, Helb HM, Rohrschneider K *et al.* Microperimetric Assessment of Patients with Type 2 Idiopathic Macular Telangiectasia. *Invest Ophth Vis Sci*, 2007;48:3788-3795.
6. Powner MB, Gillies MC, Zhu M *et al.* Loss of Müller's Cells and Photoreceptors in Macular Telangiectasia Type 2. *Ophthalmology*, 2013;120:2344-2352.
7. Jacob J, Krivosic V, Paques M *et al.* Cone density loss on adaptive optics in early macular telangiectasia type 2. *Retina*, 2016;36:545-551.
8. Krivosic V, Lavia C, Aubineau A *et al.* OCT of Outer Retinal Hyperreflectivity, Neovascularization, and Pigment in Macular Telangiectasia Type 2. *Ophthalmol Retin*, 2021;5:562-570.
9. Gantner ML, Eade K, Wallace M *et al.* Serine and Lipid Metabolism in Macular Disease and Peripheral Neuropathy. *New Engl J Med*, 2019;381:1422-1433.
10. Tao W, Wen R, Goddard MB *et al.* Encapsulated cell-based delivery of CNTF reduces photoreceptor degeneration in animal models of retinitis pigmentosa. *Invest Ophth Vis Sci*, 2002;43:3292-3298.
11. Kauper K, McGovern C, Sherman S *et al.* Two-Year Intraocular Delivery of Ciliary Neurotrophic Factor by Encapsulated Cell Technology Implants in Patients with Chronic Retinal Degenerative Diseases. *Invest Opthalmol Vis Sci*, 2012;53:7484-7491.
12. Shen W, Fruttiger M, Zhu L *et al.* Conditional Müller Cell Ablation Causes Independent Neuronal and Vascular Pathologies in a Novel Transgenic Model. *J Neurosci*, 2012;32:15715-15727.
13. Chew EY, Clemons TE, Peto T *et al.* Ciliary Neurotrophic Factor for Macular Telangiectasia Type 2: Results From a Phase 1 Safety Trial. *Am J Ophthalmol*, 2015;159:659-666.e1.
14. Pauleikhoff D, Pauleikhoff L, Chew EY. Imaging endpoints for clinical trials in MacTel type 2. *Eye*, 2022;36:284-293.
15. Chew EY, Clemons TE, Jaffe GJ *et al.* Effect of Ciliary Neurotrophic Factor on Retinal Neurodegeneration in Patients with Macular Telangiectasia Type 2: A Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*, 2018;126:540-549.

V. KRIVOSIC
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

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