## L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf dans la DMLA ?

**T. DESMETTRE**
Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.

De nombreuses choses se mettent place pour l'atrophie géographique (AG) avec des inhibiteurs du complément et pour les formes néovasculaires de la maladie avec un inhibiteur de l'angiopoïétine 2 et du VEGF. Pourtant, début 2023, ces nouveaux médicaments ne sont pas encore disponibles en France. Les résultats des études, l'agrément de la Food and Drug Administration (FDA) pour un inhibiteur du complément en février, incitent quand même à penser que le paysage thérapeutique sera modifié de façon importante au cours de cette année.

## État des lieux

On définit habituellement la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) comme "*une atteinte maculaire tardive multifactorielle, apparaissant sur un terrain génétiquement prédéterminé, dont l'expression clinique est fonction de facteurs additionnels et environnementaux*" [1]. Depuis une dizaine d'années, l'aspect génétique de la maladie est progressivement apparu comme un élément majeur : on considère que l'héritabilité de la DMLA est d'environ deux tiers, bien plus que pour d'autres maladies systémiques comme le diabète ou les pathologies cardiovasculaires ou oculaires comme le glaucome et la myopie. Cet aspect génétique est rendu complexe par le nombre de variants impliqués dans la pathogénie de la DMLA et la majeure partie de ces variants affecte des protéines du complément. Certains auteurs vont même jusqu'à considérer que la DMLA est une maladie systémique caractérisée par une activation dysfonctionnelle du complément dont les lésions oculaires ne sont qu'une expression locale [2].

Un traitement de fond de la DMLA viserait logiquement à moduler le système du complément dès les stades précoces de la maladie [3]. Les migrations pigmentaires puis les altérations pigmentaires viennent constituer plus ou moins rapidement des plages d'atrophie géographique observées chez la majorité des patients. Ces plages d'atrophie de l'épithélium pigmentaire (EP) et de la neurorétine en regard épargnent opportunément la zone centrale, le plus souvent pendant de longues années, et l'intérêt des inhibiteurs du complément sera de limiter ou retarder l'extension des plages d'atrophie géographique à la zone centrale [4].

Les formes néovasculaires s'intriquent le plus souvent dans le contexte des altérations de l'épithélium pigmentaire et leur pathogénie est à présent un peu mieux comprise. Le rôle de l'angiopoïétine 2 dans l'angiogenèse fait l'intérêt du faricimab, qui sera probablement disponible en France à l'automne.

## DMLA et COVID-19 : risque d'infection et pronostic

L'âge, l'obésité, l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires et les pathologies respiratoires ont été repérés dès 2019 comme des facteurs de risque d'une forme grave de COVID-19. Par ailleurs, deux études avaient montré qu'indépendamment de l'âge des patients, les formes exsudatives de la DMLA pourraient, elles aussi, constituer un facteur de risque d'infection par la COVID ou même de forme grave de la maladie [5, 6].

Pour tenter d'expliquer cette association, les auteurs d'une étude américaine ont recherché les éléments génétiques communs entre la DMLA et la COVID-19 (probabilité d'infection, gravité de la maladie, notion d'hospitalisation) [7]. Ils montrent le rôle d'un pléomorphisme du gène du *PDGFB* (*Platelet Derived Growth Factor Subunit B*) dans cette association. Les mécanismes de l'association entre les deux pathologies sont complexes et pourraient être expliqués par une hyperexpression du gène du *PDGF* lorsqu'il comporte un variant nommé rs130651. Dans les formes exsudatives de DMLA, l'expression du *PDGF* est augmentée, corrélée avec l'expression du VEGF. Le *PDGF* est impliqué dans le recrutement des péricytes qui participent à la maturation des néovaisseaux maculaires (NMV). Au cours de la COVID-19, des auteurs ont montré que l'expression du *PDGF-BB* était augmentée et qu'elle était corrélée à la charge virale et à la sévérité de l'infection pulmonaire. Enfin, dans les

# L'Année ophtalmologique

deux pathologies, on observe une inflammation chronique avec un défaut de modulation du système du complément.

On retiendra que les patients atteints de DMLA ont une augmentation modeste mais significative du risque d'infection par la COVID-19 et de forme sévère de la maladie. Un variant du gène du *PDGFB* qui provoquerait son hyperexpression semble expliquer ce phénomène.

## Stades précoces de la maladie, les pseudo-drusen réticulés

Repérer des lésions élémentaires et établir un pronostic évolutif basé sur ces lésions est l'un des éléments essentiels de notre activité médicale. Concernant la DMLA, cette démarche permet d'informer et de rassurer les patients aux stades les plus débutants de la maladie. Pour d'autres patients, établir un pronostic permet de guider les modalités de l'autosurveillance, le rythme de surveillance en imagerie ou de conseiller des traitements préventifs (nutrition, compléments micronutritionnels) sur des bases établies. Le compromis entre la précision du pronostic et la facilité à l'établir conditionne l'adhésion du médecin et du patient aux schémas de surveillance et de traitement personnalisés.

L'échelle de gravité des stades précoces de la DMLA établie par Ferris en 2005 (échelle AREDS simplifiée [8]) reste un bon compromis entre la facilité d'utilisation (recherche de drusen séreux et de migrations pigmentaires en biomicroscopie ou sur des clichés sans préparation) et la précision (définition de stades associés à un risque évolutif de 3 %, 12 %, 25 %, 50 % à 5 ans). Pourtant, les progrès de l'imagerie depuis le début des années 2000 ont permis d'améliorer la détection d'un autre type de drusen, les pseudo-drusen réticulés (*subretinal drusenoid deposits*) régulièrement associés à l'atrophie géographique [9] et aux néovaisseaux maculaires de type 2 et de type 3 [10].

Le rapport 30 de l'étude AREDS 2 publié fin 2022 [11] montre que les pseudo-drusen réticulés sont associés à un risque plus élevé d'atrophie géographique que de néovascularisation. Dans cette étude, le risque associé aux pseudo-drusen différait selon les niveaux de l'échelle de gravité de la DMLA. Comme l'ont déjà proposé d'autres auteurs, la présence de pseudo-drusen réticulés devrait être incluse dans les systèmes de classification de la DMLA pour affiner l'évaluation du risque évolutif des patients.

## Atrophie géographique

L'atrophie géographique touche près de 200 millions de personnes dans le monde avec une intrication plus ou moins importante avec l'émergence d'une néovascularisation. En février dernier, la FDA a accordé un agrément pour un inhibiteur du complément commercialisé par Apellis Pharmaceuticals [12]. Les modulateurs du complément apparaissent donc comme une piste raisonnablement envisageable pour ralentir l'extension des plages d'atrophie (***fig. 1***).

L'inhibition du complément à des fins thérapeutiques s'est révélée difficile à démontrer, probablement parce qu'il s'agit d'un "système" comportant une trentaine de protéines soit plasmatiques, soit associées aux membranes cellulaires. Par comparaison, l'utilisation des anti-VEGF a pu constituer un succès thérapeutique "rapide" pour les complications néovasculaires de la maladie parce que ces molécules ont une cible unique.

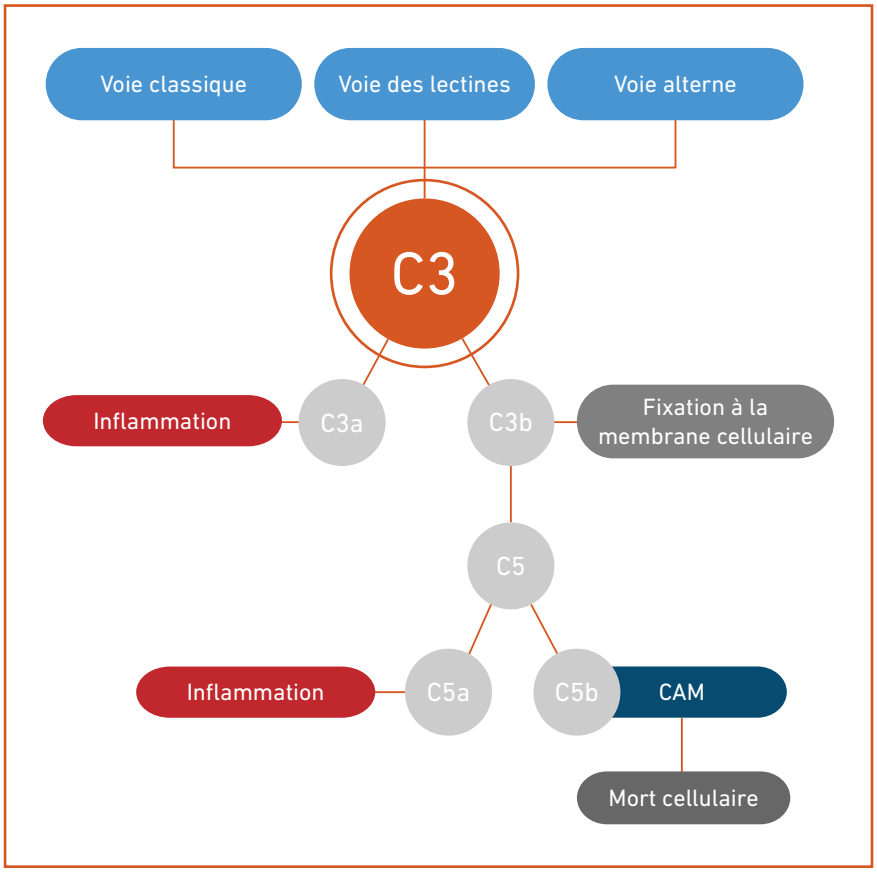


**Fig. 1 :** Voie effectrice commune du complément. Les voies classique, des lectines et alterne aboutissent à l'activation du C3 dont le clivage conduit à l'assemblage du complexe d'attaque membranaire (CAM) et au recrutement des leucocytes.

# L'Année ophtalmologique

Deux essais cliniques randomisés récents ciblant le C3 (pegcetacoplan) [13] ou le C5 (avacincaptad pegol) [14] ont montré que l'inhibition du complément était associée à une réduction de la croissance des plages d'atrophie. Après l'agrément FDA pour le pegcetacoplan en février 2023, les cours de l'action d'Apellis ont grimpé de 20 % et la compagnie a annoncé à Reuters un prix de l'ordre de 2 000 $ par flacon [12]. Ces molécules feront donc probablement l'actualité dans les prochains mois.

En attendant un agrément européen et la mise à disposition des inhibiteurs du complément, deux autres études concernant l'atrophie géographique peuvent être rapportées ici, l'une montrant les bénéfices du régime méditerranéen, l'autre probablement plus anecdotique montrant l'intérêt éventuel d'un antidépresseur.

### 1. Régime méditerranéen et atrophie géographique

De nombreux participants de l'étude AREDS 2 avaient des plages d'atrophie géographique sur un œil lors de l'inclusion et d'autres participants ont développé une atrophie géographique sur un œil ou sur les deux au cours du suivi de l'étude [15]. L'influence du régime alimentaire sur la progression des plages d'atrophie n'avait jusqu'ici pas été évaluée dans cette étude. Le rapport 29 de l'étude AREDS 2 publié en 2022 montre l'intérêt du régime méditerranéen pour ralentir l'évolution de l'atrophie géographique [16]. Les auteurs montrent que, chez les participants ayant un régime alimentaire méditerranéen strict, la progression des plages d'atrophie extrafovéales était plus lente, avec un gain de 15 % entre les tertiles 1 et 3 sur la durée du suivi. Les taux de progression en fonction de certains aliments indiquent que la progression des plages d'atrophie était plus lente chez les participants dont l'apport en fruits entiers était plus élevé, l'apport en viande rouge plus faible, la consommation d'alcool modérée et le rapport en graisses mono-insaturées/graisses saturées plus élevé.

Les auteurs concluent que le régime méditerranéen est associé à un ralentissement modéré de l'évolution de l'atrophie géographique. Même si la différence de progression de la maladie entre les différents tertiles de l'étude apparaît relativement modeste, le rythme habituellement lent de l'évolution de la maladie, sur plusieurs années ou dizaines d'années, peut indiquer qu'un ralentissement modeste de l'évolution permet de retarder l'atteinte de la zone centrale et donc la perte d'acuité visuelle.

Ces résultats peuvent être rapprochés de ceux des inhibiteurs du complément [4] qui peuvent aussi être relativisés, avec ralentissement de la progression des plages d'atrophie d'environ 17 % dans les résultats regroupés des deux essais de phase III du pegcetacoplan et de 27 % dans l'essai de phase II/III de l'avacincaptad pegol [14, 17]. Les inhibiteurs du complément nécessitent généralement une injection intravitréenne (IVT) mensuelle et peuvent comporter un risque accru d'évolution vers une néovascularisation [4]. Par opposition, le régime méditerranéen semble associé à une diminution du risque de progression vers la DMLA néovasculaire [18] et comporte de multiples intérêts tant pour la santé oculaire que systémique.

### 2. Antidépresseur et atrophie géographique

Dans l'atrophie géographique, la perte de vision est associée à des lésions de l'EP et des macrophages. La mort des cellules de l'EP est due en partie à l'accumulation d'un composant, l'ARN Alu, qui est un transcrit non codant d'un rétrotransposon humain [19]. Les rétroposons correspondent à des séquences d'ADN endogènes capables de se déplacer et surtout de se multiplier dans le génome de l'hôte, donnant naissance à des séquences répétées dispersées ; l'ARN des rétroposons peut être rétrotranscrit en ADN. Cet ARN Alu est cytotoxique et active le NLRP3-ASC (*nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat receptor, and pyrin domain-containing protein 3*). L'activation de cet inflammasome se produit tant dans les cellules de l'EP que dans les macrophages et entraîne la mort des cellules rétiniennes.

Une étude publiée en octobre 2021 avait montré que la fluoxétine (vendue en France sous la dénomination de Prozac), un médicament ayant une AMM pour le traitement de la dépression, inhibe l'activation de l'inflammasome NLRP3-ASC, et la libération de cytokines inflammatoires dans les cellules de l'EP et les macrophages [20]. Les auteurs montraient également que, chez la souris, la fluoxétine administrée en intravitréen, contrairement à plusieurs autres antidépresseurs, réduit la dégénérescence de l'EP déclenchée par l'ARN Alu. Enfin, en analysant deux bases de données d'assurance maladie comprenant plus de 100 millions d'Américains, les auteurs remarquaient une réduction du risque de développer une atrophie géographique chez les patients souffrant de dépression et traités par la fluoxétine.

Ces éléments pourraient faire considérer la fluoxétine comme un candidat potentiel pour le traitement de l'atrophie géographique avec une protection de l'épithélium pigmentaire et une diminution de l'inflammation. En revanche, depuis la publication de cette étude en octobre 2021, aucun autre article n'a été publié sur ce sujet.

## Formes néovasculaires et angiogenèse

La majorité des ophtalmologistes a découvert l'angiogenèse au milieu des années 2000 avec l'avènement du bévacizumab et du ranibizumab. Le système du VEGF et de ses récepteurs a fait l'objet d'une communication importante dans notre spécialité.

Le système de l'angiopoïétine (Ang) et de ses récepteurs (Tie) constitue un deuxième système d'activation des récepteurs tyrosine kinase spécifique des tissus vasculaires (***fig. 2***). La signalisation Ang-Tie est essentielle pendant l'assemblage et la maturation des vaisseaux embryonnaires, et fonctionne comme un régulateur clé de l'homéostasie vasculaire adulte [21].

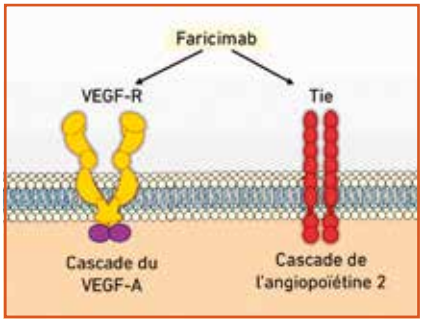


**Fig. 2 :** Schéma d'action du faricimab sur l'endothélium vasculaire avec une double inhibition du VEGF et de l'angiopoïétine 2.

La ***figure 3*** permet de juxtaposer les propriétés du VEGF et celles de l'angiopoïétine 2. La ***figure 4*** détaille le mode d'action de l'angiopoïétine 2 sur les vaisseaux. L'hyperexpression de l'angiopoïétine 2 par les plaquettes affaiblit les jonctions serrées de l'endothélium et désolidarise les péricytes. La liaison de l'Ang-2 au Tie2 entraîne une augmentation de l'expression du récepteur au VEGF (VEGFR-2), ce qui majore les effets du VEGF. L'Ang-2 et le VEGF apparaissent comme deux modulateurs de la néovascularisation, de la perméabilité et de l'inflammation qui, lorsqu'ils sont surexprimés, contribuent à l'émergence des néovaisseaux maculaires et à leur progression [22].

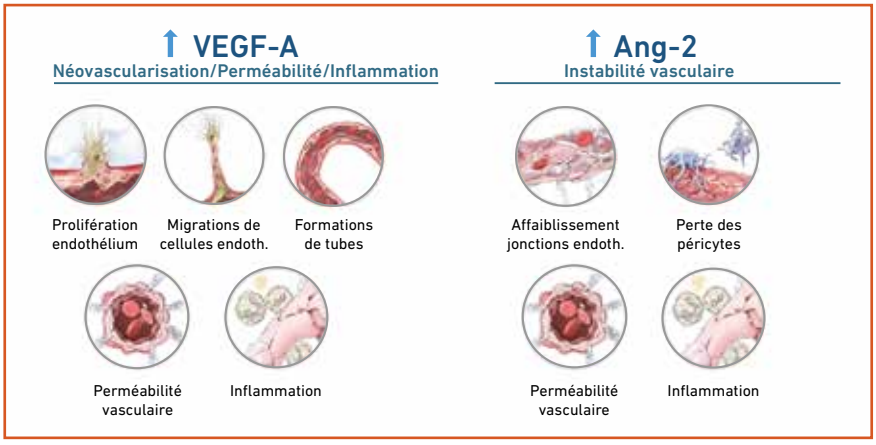


**Fig. 3 :** Propriétés compartées du VEGF-A et de l'angiopoïétine 2 (d'après The Angiogenesis Foundation [22]).

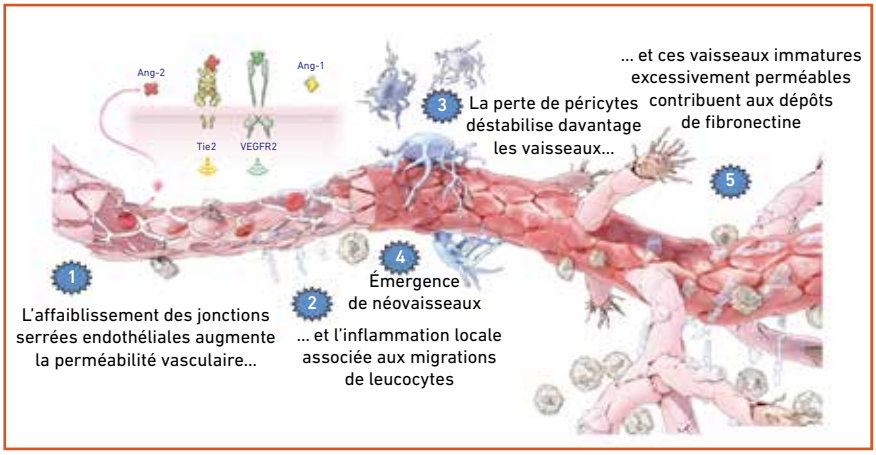


**Fig. 4 :** Étapes de l'angiogenèse illustrant les propriétés de l'angiopoïétine 2 (d'après The Angiogenesis Foundation [22]).

## Vers une plus grande spécificité des traitements

Au milieu des années 2000, l'efficacité nouvelle et quasi absolue des anti-VEGF a pu inciter à oublier l'intérêt d'un diagnostic précis des différents stades de la DMLA : à quoi bon repérer des formes particulières si la prise en charge est la même pour tous les néovaisseaux ? Pourtant, plusieurs études ont par la suite montré des différences de réponse aux anti-VEGF suivant le type de néovaisseaux, des différences concernant le pronostic visuel ou le risque de progression de la composante atrophique. Ces notions ont incité à revenir vers une précision du diagnostic initial comme du contrôle de la réponse au traitement avec éventuellement remise en question du diagnostic initial.

Ainsi, les néovaisseaux de type 1 ont un pronostic visuel globalement meilleur que les autres sous-types de néovaisseaux même s'ils nécessitent davantage d'IVT d'anti-VEGF (environ 9 par an en *treat & extend*) [23]. Ils sont associés à un risque de développer une atrophie géographique 6,7 fois inférieur à celui des autres sous-types [24]. Les néovaisseaux de type 2 sont associés à un risque de cicatrice fibrotique plus important que les autres sous-types de NVM, ce qui peut limiter le pronostic visuel [25] ; leur réponse est habituellement rapide aux anti-VEGF et ils nécessitent en règle générale moins d'IVT que les autres sous-types de néovaisseaux [26]. Les néovaisseaux de type 3 sont associés à un risque de développer une atrophie géographique plus important et à un risque de bilatéralisation important. L'atteinte du "second œil" est de 38 % à 3 ans (contre 11 % dans les types 1 et 6 % dans les types 2) mais leur pronos-

# L'Année ophtalmologique

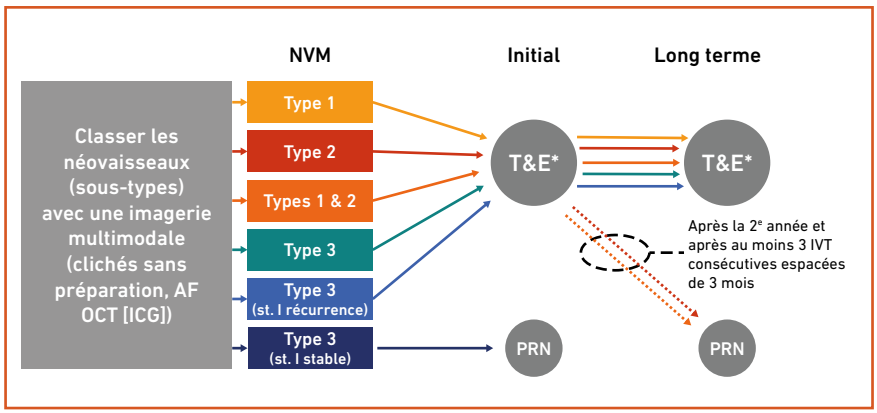


**Fig. 5 :** Prise en charge raisonnée et spécifique des formes néovasculaires de la DMLA (d'après [27]). AF : angiographie à la fluorescéine ; ICG : angiographie au vert d'indocyanine ; NMV : néovaisseaux maculaires ; T & E : *treat & extend* ; PRN : *pro renata*.

tic visuel à court terme est relativement favorable.

Un article de consensus de plusieurs équipes publié en 2022 montre tout l'intérêt d'un diagnostic précis pour une prise en charge spécifique (***fig. 5***) [27].

## Conclusion

On conçoit tout l'intérêt de la compréhension de la pathogénie des stades précoces de la DMLA pour mieux favoriser la prévention des formes tardives, en particulier l'atrophie géographique qui représente vraisemblablement le fond de la maladie. Pour les formes avec néovascularisation, l'individualisation des différents sous-types peut aider à établir un pronostic souvent demandé par les patients. Ce diagnostic plus précis peut aussi permettre une prise en charge plus spécifique. Le diagnostic des formes précoces comme des formes avec néovascularisation repose sur une imagerie multimodale de plus en plus complexe. À l'avenir, l'intelligence artificielle pourrait être un outil utile pour un phénotypage précis de nos images.

### BIBLIOGRAPHIE


1. Soubrane G, Coscas G, Souied EH. Les dégénérescences maculaires liées à l'âge. Paris: Elsevier Masson; 2007.
2. Scholl HP, Charbel Issa P, Walier M *et al.* Systemic complement activation in age-related macular degeneration. *PloS One*, 2008;3:e2593.
3. Nittala MG, Metlapally R, Ip M *et al.* Association of Pegcetacoplan With Progression of Incomplete Retinal Pigment Epithelium and Outer Retinal Atrophy in Age-Related Macular Degeneration: A Post Hoc Analysis of the FILLY Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*, 2022;140:243-249.
4. Keenan TDL. Local Complement Inhibition for Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration: Prospects, Challenges, and Unanswered Questions. *Ophthalmol Sci*, 2021;1:100057.
5. Ramlall V, Thangaraj PM, Meydan C *et al.* Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*, 2020;26:1609-1615.
6. Yang JM, Moon SY, Lee JY *et al.* COVID-19 Morbidity and Severity in Patients With Age-Related Macular Degeneration: A Korean Nationwide Cohort Study. *Am J Ophthalmol*, 2022; 239:159-169.
7. Chung J, Vig V, Sun X *et al.* Genome-Wide Pleiotropy Study Identifies Association of PDGFB with Age-Related Macular Degeneration and COVID-19 Infection Outcomes. *J Clin Med*, 2022;12:109.
8. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE *et al.* A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*, 2005; 123:1570-1574.
9. Domalpally A, Agron E, Pak JW *et al.* Prevalence, Risk, and Genetic Association of Reticular Pseudodrusen in Age-related Macular Degeneration: Age-Related Eye Disease Study 2 Report 21. *Ophthalmology*, 2019;126: 1659-1666.
10. Muth DR, Toro MD, Bajka A *et al.* Correlation between Macular Neovascularization (MNV) Type and Druse Type in Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) Based on the CONAN Classification. *Biomedicines*, 2022;10:2370.
11. Agron E, Domalpally A, Cukras CA *et al.* Reticular Pseudodrusen: The Third Macular Risk Feature for Progression to Late Age-Related Macular Degeneration: Age-Related Eye Disease Study 2 Report 30. *Ophthalmology*, 2022;129:1107-1119.
12. Accord d'un agrément FDA en février 2023 pour Syfore, un inhibiteur du complément pour le traitement de l'Atrophie Géographique. https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/apellis-pharmas-eye-disorder-drug-gets-fda-approval-2023-02-17/. Accédé en février 2023.
13. Liao DS, Grossi FV, El Mehdi D *et al.* Complement C3 Inhibitor Pegcetacoplan for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Phase 2 Trial. *Ophthalmology*, 2020;127:186-195.
14. 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*, 2021;128:576-586.
15. Keenan TD, Agron E, Domalpally A *et al.* Progression of Geographic Atrophy in Age-related Macular Degeneration: AREDS2 Report Number 16. *Ophthalmology*, 2018;125: 1913-1928.
16. Agron E, Mares J, Chew EY *et al.* Adherence to a Mediterranean Diet and Geographic Atrophy Enlargement Rate: Age-Related Eye Disease Study 2 Report 29. *Ophthalmol Retina*, 2022;6: 762-770.
17. Apellis. Apellis announces top-line results from Phase 3 DERBY and OAKS studies in geographic atrophy (GA) and plans to submit NDA to FDA in the first half of 2022. https://www.globenewswire.com/news-release/2021/09/09/2294782/0/en/Apellis-Announces-Top-Line-Results-from-Phase-3-DERBY-and-OAKS-Studies-in-Geographic-Atrophy-GA-and-Plans-to-Submit-NDA-to-FDA-in-

# L'Année ophtalmologique

the-First-Half-of-2022.html. Accédé en Février 2023.

18. Keenan TD, Agron E, Mares J *et al.* Adherence to the Mediterranean Diet and Progression to Late Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Studies 1 and 2. *Ophthalmology*, 2020;127:1515-1528.
19. Kaneko H, Dridi S, Tarallo V *et al.* DICER1 deficit induces Alu RNA toxicity in age-related macular degeneration. *Nature*, 2011;471:325-330.
20. Ambati M, Apicella I, Wang SB *et al.* Identification of fluoxetine as a direct NLRP3 inhibitor to treat atrophic macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021;118:e2102975118.
21. Augustin HG, Koh GY, Thurston G *et al.* Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009;10:165-177.
22. Angiopoietin-2. Angiogenesis Foundation. https://www.sienceofang2.org
23. Chae B, Jung JJ, Mrejen S *et al.* Baseline Predictors for Good Versus Poor Visual Outcomes in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration With Intravitreal Anti-VEGF Therapy. *Invest Ophthalmol Visual Sci*, 2015;56:5040-5047.
24. Xu L, Mrejen S, Jung JJ *et al.* Geographic atrophy in patients receiving anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2015;35:176-186.
25. Cohen SY, Oubraham H, Uzzan J *et al.* Causes of unsuccessful ranibizumab treatment in exudative age-related macular degeneration in clinical settings. *Retina*, 2012;32:1480-1485.
26. Invernizzi A, Nguyen V, Teo K *et al.* Five-Year Real-World Outcomes of Occult and Classic Choroidal Neovascularization: Data From the Fight Retinal Blindness! Project. *Am J Ophthalmol*, 2019;204:105-112.
27. Mathis T, Holz FG, Sivaprasad S *et al.* Characterisation of macular neovascularisation subtypes in age-related macular degeneration to optimise treatment outcomes. *Eye*, 2022.

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