

Que peut-on espérer des nouveaux traitements de la DMLA atrophique ?

RÉSUMÉ : La dégénérescence maculaire liée à l'âge de type atrophique (DMLA-A) n'a pas encore de traitement approuvé en Europe. L'inhibition de la cascade du complément C3-C5 est actuellement la voie la plus prometteuse pour ralentir la progression de l'atrophie rétinienne. En 2023, deux produits injectables par voie intravitréenne (Syfovre[®], du laboratoire Apellis, et Izervay[®], du laboratoire Atellas) ont été autorisés par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis. En attendant un traitement disponible en Europe, la prise en charge de la DMLA atrophique repose sur les associations de patients, les soins médicaux, l'aide optique, la rééducation orthoptique pour la basse vision et le soutien psychologique.

→ V. CAPUANO, A. SCHNEIDER,
É. H. SOUIED

Service d'ophtalmologie de
l'Hôpital intercommunal de CRÉTEIL.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge de type atrophique (DMLA-A) se caractérise par une atrophie partielle ou complète de l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR), des photorécepteurs, ainsi que de la rétine interne [1]. Contrairement à la DMLA exsudative, pour laquelle un traitement existe depuis plus de 15 ans, la DMLA-A n'a pas encore de traitement disponible en Europe. La difficulté à développer un traitement réside dans la nature de cette pathologie : une rétine fragilisée et endommagée par les drusen et pseudo-drusen réticulaires, qui évoluent naturellement vers l'atrophie, c'est-à-dire la dégradation du tissu rétinien.

À l'heure actuelle, il existe trois grandes approches thérapeutiques :

- empêcher la conversion de la DMLA intermédiaire (ou maculopathie liée à l'âge, caractérisée par des drusen et

pseudodrusen) vers la DMLA avancée (dans sa forme atrophique) ;

- ralentir la progression de l'atrophie une fois installée ;

- restaurer la fonction visuelle d'une rétine déjà atrophie.

>>> Première approche. La photobiomodulation a donné des résultats préliminaires positifs dans certaines formes précoces de la DMLA [2]. Ce traitement utilise une lumière proche de l'infrarouge de faible puissance. Chaque séance dure moins de 5 min et est non invasive.

>>> Deuxième approche. Malgré de nombreux échecs thérapeutiques (axés sur la neuroprotection, la régulation de l'apoptose, les molécules antioxydantes, le métabolisme des photorécepteurs et de la choroïde), l'inhibition de la cascade du complément C3-C5 représente aujourd'hui la meilleure option pour ralentir la progression de l'atrophie rétinienne.

Le 17 février 2023, la FDA a autorisé la commercialisation du pegcetacoplan, premier traitement pour la DMLA atrophique. Ce traitement intravitréen vise

à ralentir la progression des lésions, comme démontré dans les études OAKS et DERBY [3]. Le 20 septembre 2024, l'EMA (agence européenne du médicament) a donné son avis défavorable pour le commercialisation de ce médicament. Le 8 août 2023, la FDA a approuvé un second médicament, l'avacincaptad pegol, à la suite des résultats de l'étude GATHER2 [4].

L'inhibition de l'inflammation est également ciblée par une molécule administrée par voie orale, le danicopan (ALXN2040, anciennement ACH-0144471). Une étude de phase 2 en double insu est en cours de recrutement dans plusieurs centres en France.

>>> Troisième approche. Depuis quelques années, des prothèses rétinienne, dites "bioniques", imitent la fonction des photorécepteurs dégénérés. Ces prothèses utilisent un réseau de microphotodiodes ou une caméra externe reliée à un réseau d'électrodes pour capter et convertir la lumière en signal électrique, stimulant ainsi les zones non affectées de la rétine pour générer un signal visuel. À ce jour, nous

POINTS FORTS

- À l'heure actuelle, il existe trois grandes approches thérapeutiques :
 - empêcher la conversion de la DMLA intermédiaire (ou maculopathie liée à l'âge, caractérisée par des drusen et pseudodrusen) vers la DMLA avancée (dans sa forme atrophique) ;
 - ralentir la progression de l'atrophie une fois installée ;
 - restaurer la fonction visuelle d'une rétine déjà atrophiée.

attendons les résultats des études de phase II-III.

Autres cibles thérapeutiques en cours d'exploration

En consultant les protocoles de recherche clinique en cours de recrutement sur le site Clinicaltrials.gov (7 septembre 2024), on compte 26 études (autant qu'en 2022, et 22 en 2018) :

- certaines ciblent l'inhibition d'autres molécules de la cascade du complément ;
- une dizaine d'études en phase 1 testent la sécurité de certaines molécules de "thérapie génique" ;
- d'autres explorent l'utilisation de différents vecteurs (comme les adénovirus) pour l'administration des médicaments en sous-rétinien ou sous forme de dépôts.

Piliers de la prise en charge de la DMLA atrophique

Dans l'attente d'un traitement efficace et disponible en Europe, les piliers (**fig. 1**) de la prise en charge de la DMLA atrophique en 2024 restent :

- >>> **L'association DMLA** (<https://association-dmla.org>), qui existe depuis 2003, s'adresse aux patients et à leur entourage. Son action repose sur quatre missions principales :
 - écoute, aide et soutien ;
 - information ;
 - intervention auprès des services publics ;

– aide à la recherche médicale et scientifique.

>>> **Le suivi médical.** Une surveillance semestrielle est indiquée, car environ 10 % des patients atteints de DMLA-A peuvent développer une exsudation lors du suivi, en particulier au bord temporal de l'atrophie [5]. Une néovascularisation péripapillaire est également possible. L'exsudation dans le cadre de l'atrophie présente des caractéristiques spécifiques : dans plus de 90 % des cas, on observe à l'OCT (*Optical Coherence Tomography*) un matériel hyperréfléctif ("gris"), avec ou sans logettes intrarétiniennes [5]. Un traitement par anti-VEGF est recommandé, de préférence selon un protocole Pro Re Nata (PRN).

La présence d'une exsudation, même minime, change le statut de la DMLA-A

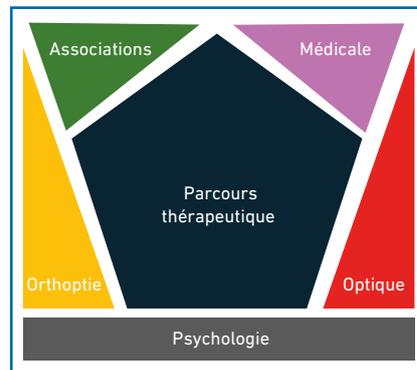


Fig. 1 : Les piliers de la prise en charge de la dégénérescence maculaire liée à l'âge en 2024. Le parcours thérapeutique se compose de cinq piliers, associations de patients, prise en charge médicale, aide optique, rééducation basse orthoptique baisse vision et soutien psychologique.

en DMLA mixte. Il ne sera alors plus possible d'inclure ces patients dans les études de phase II ou III.

>>> **Les aides optiques.** Les aides visuelles, optiques et électroniques sont nombreuses et variées. On commence par des aides de vision de loin (systèmes télescopiques binoculaires ou monoculaires portables), des systèmes de loupes électroniques, des systèmes microscopiques pour la vision de près avec une addition allant jusqu'à 10 dioptries, des systèmes hyperoculaires pour un grossissement allant jusqu'à 12 fois, avec ou sans guide. Il existe également des loupes optiques ou électroniques portatives, des agrandisseurs de bureau pouvant grossir jusqu'à 60 fois, des machines à lire, et des aides visuelles pour l'utilisation d'un poste informatique. L'éclairage et les filtres optiques sont également utiles dans ces situations.

>>> **L'orthoptie.** La prise en charge orthoptique en basse vision est pertinente lorsque les patients rencontrent des difficultés dans les activités de la vie quotidienne (généralement en dessous de 4/10^e). Le bilan initial permet de mettre en place une stratégie de rééducation. On observe également la posture du patient et les stratégies compensatoires qu'il met en place (mouvement de tête, mouvement du tronc, fermeture d'un œil, etc.).

Si l'atrophie est trop étendue, il sera nécessaire que le patient développe ses capacités sensorielles restantes (toucher, ouïe).

>>> **Le soutien psychologique.** La DMLA atrophique est une maladie incurable à ce jour. Elle affecte la vue, une part cruciale de la communication et des relations sociales, bouleversant ainsi le quotidien et entravant l'autonomie.

L'inquiétude face à l'évolution de la maladie, l'espoir et l'attente lors de la participation à des protocoles de recherche, le sentiment d'abandon ou

l'isolement sont des facteurs à prendre en compte et à traiter fréquemment.

Les patients peuvent être réticents et inquiets à l'idée de consulter un psychologue. La représentation des "psys" est encore parfois associée à la folie, et la honte de demander de l'aide peut freiner les patients dans l'expression de leurs besoins. C'est alors au médecin d'encourager ce type de prise en charge.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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: 537-548.
2. BENLAHBIB M, COHEN SY, TORRELL N *et al.* photobiomodulation therapy for large soft drusen and drusenoid pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: A single-center prospective pilot study. *Retina*, 2023; 43:1246-1254.
3. HEIERJS, LADE, HOLZF *et al.* Pegcetacoplan for the treatment of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (OAKS and DERBY): two multi-centre, randomised, double-masked, sham-controlled, phase 3 trials. *Lancet*, 2023;402:1434-1448.
4. KHANANI AM, PATEL S, STAURENGHI G *et al.* Efficacy and safety of avacincaptad pegol in patients with geographic atrophy (GATHER2): 12-month results from a randomised, double-masked, phase 3 trial. *Lancet*, 2023;402:1449-1458.
5. SACCONI R, BRAMBATI M, MIERE A *et al.* Characterisation of macular neovascularisation in geographic atrophy. *Br J Ophthalmol*, 2021;106:1282-1287.



**V. CAPUANO,
A. SCHNEIDER,
É. H. SOUIED**

Service d'ophtalmologie de
l'Hôpital intercommunal de
CRÉTEIL.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.