



## Évaluation d'un traitement neuroprotecteur dans les MacTel de type 2

Valérie Krivosic

**L**es télangiectasies maculaires, ou MacTel (Macular Telangiectasia,) de type 2 correspondent à une dégénérescence vasculaire et neurogliale bilatérale de la rétine maculaire. Celle-ci se manifeste par l'association d'une atrophie de la rétine à 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 des mactel de type 2 associe un aspect blanchâtre de la rétine périmaculaire, des cristaux des couches rétinienne internes, une dilatation d'une veinule maculaire et une migration pigmentaire. Les anomalies vasculaires sont dites occultes car elles sont peu visibles à l'examen du fond d'œil. Elles sont en revanche révélées par l'angiographie à la fluorescéine qui était jusqu'à récemment l'examen de référence permettant de faire le diagnostic des MacTel de type 2 (figure 1). Ces anomalies vasculaires peuvent actuellement être bien mieux identifiées en angiographie en tomographie en cohérence optique (OCT-A) [1]. L'OCT structural révèle la présence de kystes, aussi bien dans les couches internes que dans les couches externes de la rétine, ainsi qu'une perte des photorécepteurs matérialisée par une zone de rupture de la couche ellipsoïde (figure 2) [2]. Cette zone de rupture a tendance à s'élargir au fur et à mesure de

l'évolution. L'épaisseur maculaire n'est pas augmentée dans les MacTel de type 2, on observe plutôt un amincissement. L'évolution se fait vers une atrophie maculaire. Elle peut parfois se compliquer d'une néovascularisation intrarétinienne.

**Figure 1.** Œil droit d'une patiente de 54 ans présentant des MacTel de type 2.

**A.** Les anomalies vasculaires ne sont pas visibles sur le cliché couleur.

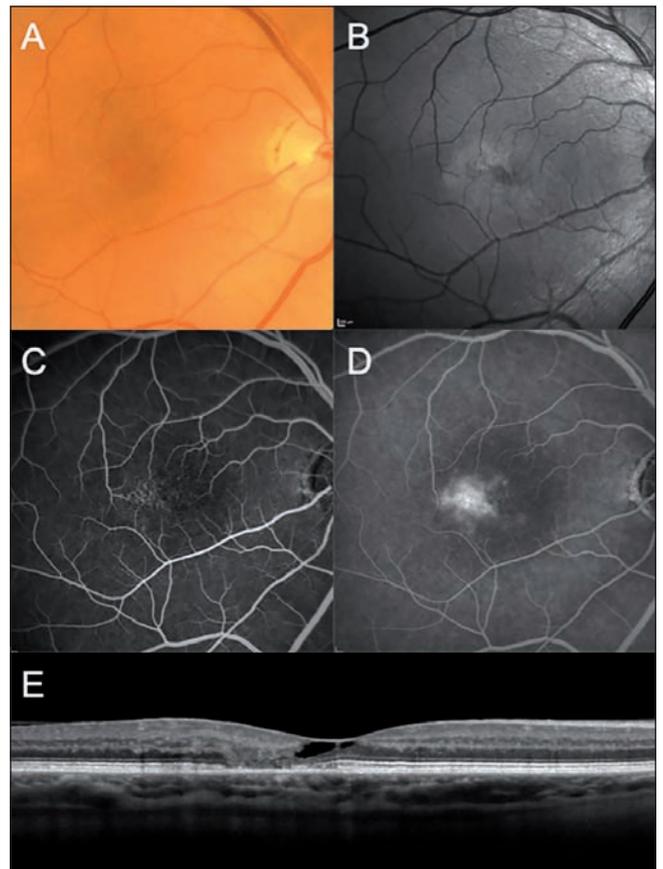
**B.** En revanche, on retrouve un aspect blanchâtre en temporal de la macula correspondant à la MacTel zone sur le cliché en lumière bleue.

**C et D.** Les anomalies vasculaires sont révélées par l'angiographie à la fluorescéine. Une veinule périfovéale dilatée est également retrouvée dans la MacTel zone. Il existe une diffusion du colorant au temps tardif.

Cette diffusion n'est pas associée à une augmentation de l'épaisseur maculaire en tomographie en cohérence optique (OCT).

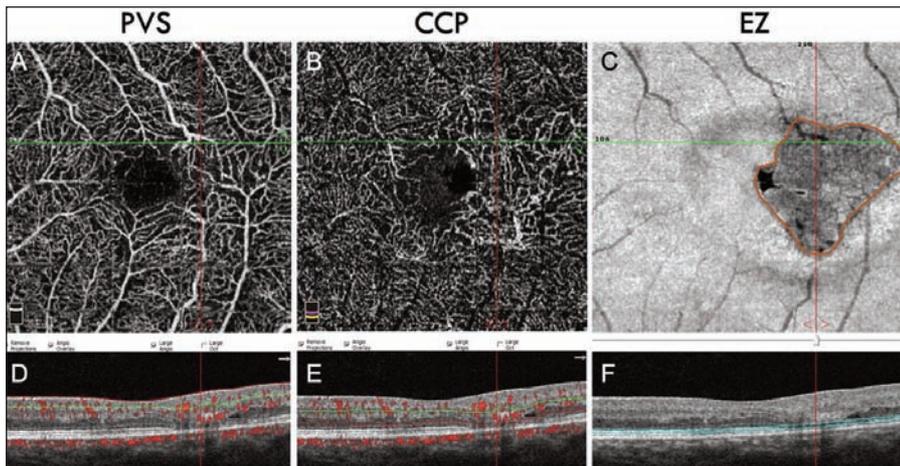
**E.** On retrouve des kystes intrarétiniens au niveau des couches internes et une rupture de la couche ellipsoïde en temporal de la fovéa.

Il s'agit d'une forme de MacTel de type 2 suffisamment évoluée pour qu'une perte en photorécepteurs soit constatée. Cependant, la fovéa étant encore épargnée, l'acuité visuelle est préservée. À ce stade, la patiente décrit essentiellement des scotomes en vision de près, emportant une partie des mots. Les patients inclus dans la phase 3 de l'étude visant à évaluer le CNTF doivent être à ce stade d'évolution.



Centre ophtalmologique de l'Odéon et  
hôpital Lariboisière, université Paris-Sorbonne, Paris

# Maladies vasculaires rares de la rétine



**Figure 2.** Œil gauche d'un patient de 56 ans présentant une forme modérément évoluée de MacTel de type 2. L'angiographie en tomographie en cohérence optique (OCT-A) permet de mieux visualiser les anomalies vasculaires que l'angiographie à la fluorescéine. À ce stade, on ne retrouve qu'une très discrète raréfaction capillaire en temporal de la macula au niveau du plexus vasculaire superficiel (PVS) [A et D, coupe OCT correspondant avec signaux de flux]. Les anomalies vasculaires sont essentiellement localisées au niveau du complexe capillaire profond (PCC) et envahissent les couches externes avasculaires en regard de la zone de rupture de la couche ellipsoïde [B et E coupe OCT correspondant avec signaux de flux]. L'image en face focalisée sur la couche ellipsoïde permet de bien visualiser la zone de rupture [C et F, coupe OCT correspondant]. C'est ce biomarqueur qui a été retenu comme critère d'évaluation principal de l'étude visant à évaluer le CNTF dans les MacTel de type 2.

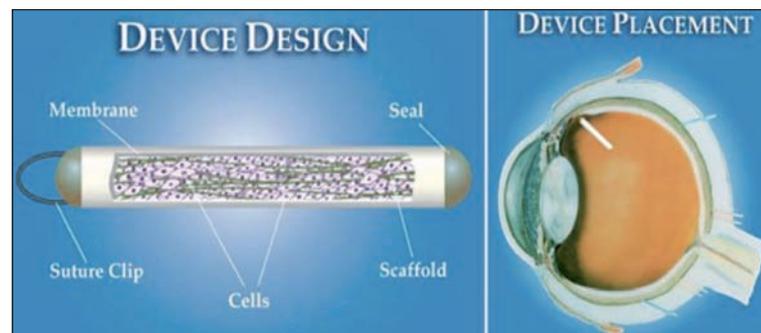
## Une maladie neurodégénérative

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 révélé une nette diminution des cellules de Müller. Par ailleurs, il a été possible de confirmer la disparition des photorécepteurs dans les zones de rupture de la couche ellipsoïde observée en OCT [3]. L'optique adaptative semble également aller en ce sens [4]. Selon l'hypothèse actuellement proposée, 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. Aucun traitement ne permet actuellement de stopper l'évolution des MacTel de type 2, ni de restaurer la perte en photorécepteurs. La photothérapie dynamique et les anti-VEGF n'ont pas donné de bons résultats. Ces 2 options visaient essentiellement la part vasculaire des MacTel de type 2. Les données les plus récentes mettant en avant une hypothèse neurodégénérative, il semble licite d'évaluer également l'intérêt d'un neuroprotecteur. La neurotrophine- $\alpha$  a permis

de réduire la dégénérescence des photorécepteurs dans un modèle animal (*knock-out* des récepteurs des lipoprotéines de très faible densité, *VLDLR*<sup>-/-</sup>) [5]. Un autre neuroprotecteur, le CNTF (*Ciliary Neurotrophic Factor*), est actuellement en cours d'évaluation.

## Le CNTF

Le CNTF est l'un des nombreux facteurs neurotrophiques sécrétés de manière endogène par les neurones et par 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 [6]. La molécule est délivrée par un système de thérapie cellulaire encapsulée qui est 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 (figure 3). Le CNTF a été évalué chez l'homme dans plusieurs pathologies rétinienne, 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. En revanche, dans un autre modèle animal de MacTel2, obtenu par *knock-out* des cellules de Müller, les injections intravitréennes de CNTF ont permis de réduire l'apoptose des photorécepteurs [7].



**Figure 3.** Schéma de la capsule contenant les cellules de l'épithélium pigmentaire modifiées qui vont sécréter le CNTF 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

L'étude MacTel a été initiée en 2005. Elle comprend une analyse clinique de la maladie, une étude anatomopathologique d'yeux de donneurs, une étude biochimique et une étude génétique. Elle est sponsorisée et coordonnée par la fondation privée à but non lucratif *Lowy Medical Research Institute* (LMRI) qui est basée à La Jolla, en Californie. Un essai clinique évaluant l'efficacité et la tolérance du Renexus® CNTF a été initié par le LMRI en collaboration avec le laboratoire Neurotech Pharmaceuticals en 2015. Les résultats de l'étude de phase 1 menée sur 7 patients suivis pendant 4 ans ayant conclu à une bonne tolérance de ce médicament [8], une étude de phase 2 a alors évalué son efficacité sur 99 yeux de 67 patients pendant 24 mois. Le principal critère d'évaluation a été l'évolution de la surface de rupture de la couche ellipsoïde. Cette mesure était réalisée sur des images en face d'OCT structurel *spectral domain*. Les résultats ont montré une extension moindre de la zone de rupture de la couche ellipsoïde dans le groupe traité par rapport au groupe témoin (0,22 mm<sup>2</sup> vs 0,27 mm<sup>2</sup>, p=0,04). Ce résultat était corrélé à une diminution moindre de la sensibilité rétinienne dans le groupe traité par rapport au 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. L'acuité visuelle s'est aussi bien maintenue dans le groupe traité que dans le groupe contrôle (-0,53 vs -1,52 lettres, p=0,12). Aucun effet secondaire grave rattachable au traitement n'a été identifié. Un myosis a été rapporté dans environ 20% des cas [9]. 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 diffi-

culté de l'adaptation à l'obscurité.

Une étude de phase 3 est actuellement en cours, menée sur un peu plus de 200 patients aux États-Unis, en Australie et en Europe. En France, les patients sont pris en charge à l'hôpital Lariboisière. Il est prévu d'inclure une vingtaine de patients (Phase III Multicenter Randomized, Sham Controlled, Study to Determine the Safety and Efficacy of Renexus® in Macular Telangiectasia type 2 (NTMT-03-A) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03316300).

## Conclusion

L'étude MacTel a permis de mieux comprendre l'évolution clinique de la maladie, et l'exploitation des différentes techniques d'imagerie de corrélérer les altérations du tissu maculaire avec la dégradation de la fonction visuelle. Il a également été possible de réorienter la physiopathologie 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 principal critère d'évaluation a été sélectionné avec soin. La mesure de la surface de la zone de rupture de la couche ellipsoïde présente l'intérêt d'analyser de manière très fine la perte en photorecepteurs tout en étant corrélée à l'altération de la fonction visuelle. L'étude de phase 1 évaluant le CNTF dans les MacTel de type 2 a montré sa bonne tolérance. L'étude de phase 2 offre de bons espoirs quant à son efficacité dans le contrôle de dégénérescence neuronale de la maladie. Ce résultat doit maintenant être confirmé par une étude menée sur une plus grande cohorte de patients. Celle-ci est actuellement en cours et quelques patients auront la chance d'y participer en France.

## Références bibliographiques

- [1] 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(11):23006.
- [2] Gaudric A, Ducos de Lahitte G, Cohen SY *et al*. Optical coherence tomography in group 2A idiopathic juxtafoveolar retinal telangiectasia. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(10):1410-9.
- [3] Powner MB, Gillies MC, Zhu M *et al*. Loss of Müller's Cells and Photoreceptors in Macular Telangiectasia type 2. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2344-52.
- [4] Jacob J, Krivosic V, Paques M *et al*. Cone density loss on adaptive optics in early macular telangiectasia type 2. *Retina*. 2016;36(3):545-51.
- [5] Dorrell MI, Aguilar E, Jacobson R *et al*. Antioxidant or neurotrophic factor treatment preserves function in a mouse model of neovascularization-associated oxidative stress. *J Clin Invest*. 2009;119(3):611-23.
- [6] Tao W, Wen R, Goddard MB *et al*. Encapsulated cell-based delivery of CNTF reduces photoreceptor degeneration in animal models of retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(10):3292-98.
- [7] 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(45):15715-27.
- [8] 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(4):659-666.e1.
- [9] Chew EY, Clemons TE, Jaffe GJ *et al*. Macular Telangiectasia Type 2-Phase 2 CNTF Research Group. Effect of Ciliary Neurotrophic Factor on Retinal Neurodegeneration in Patients with Macular Telangiectasia Type 2: A Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. Oct 2018. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.09.041.