



## Espoirs et échecs dans le traitement de la DMLA atrophique

Oudy Semoun, Mayer Srour

**D**écidément, la forme atrophique est le parent pauvre des dégénérescences maculaires liées à l'âge. Alors qu'il n'existe aucun traitement disponible pour cette forme clinique, l'espoir est toutefois de rigueur, supporté par de nombreux essais cliniques en cours.

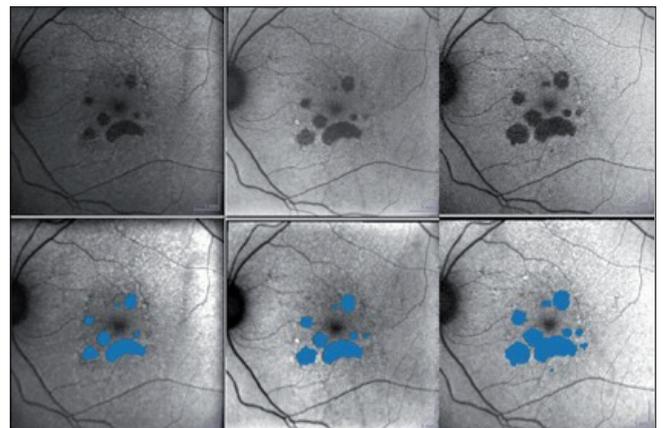
Bien qu'il existe un traitement efficace pour la DMLA exsudative, il ne s'agit que de l'arbre qui cache la forêt puisque la forme atrophique concerne près de 80% des patients.

Le traitement « efficace » curatif ou préventif, reposant sur de solides preuves scientifiques et qui permettra de venir à bout de cette pathologie, n'est malheureusement pas pour tout de suite. Ainsi, la phase III du lampalizumab, sur laquelle reposaient beaucoup d'espoirs, n'a malheureusement pas démontré d'efficacité significative, suscitant ainsi une grande déception chez les rétiniologues et les patients. D'autres résultats d'essais thérapeutiques sont en attente, pour des molécules aux phases préliminaires prometteuses.

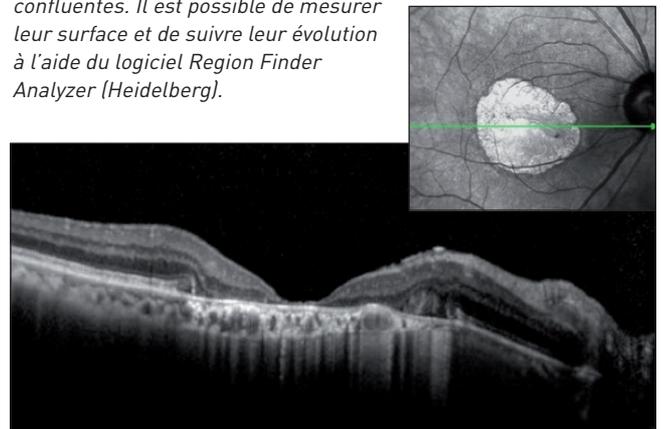


**Figure 1.** Cliché rétinien couleur d'une atrophie géographique. On note une lésion arrondie ou ovale à limites nettes, d'aspect plus pâle que la rétine adjacente, avec des troncs choroïdiens visibles à travers.

L'un des paramètres majeurs concernant les différentes études réside dans le choix des outils permettant de mesurer l'efficacité : clichés rétinien, autofluorescence du fond d'œil ou OCT (figures 1,2,3).



**Figure 2.** Suivi d'une atrophie géographique à l'aide de clichés en autofluorescence bleue du fond d'œil. Les lésions hypoautofluorescentes sombres augmentent dans le temps et deviennent confluentes. Il est possible de mesurer leur surface et de suivre leur évolution à l'aide du logiciel Region Finder Analyzer (Heidelberg).



**Figure 3.** Atrophie maculaire en OCT. Il existe une perte tissulaire centrale sans épargne fovéale au détriment de la rétine neurosensorielle.

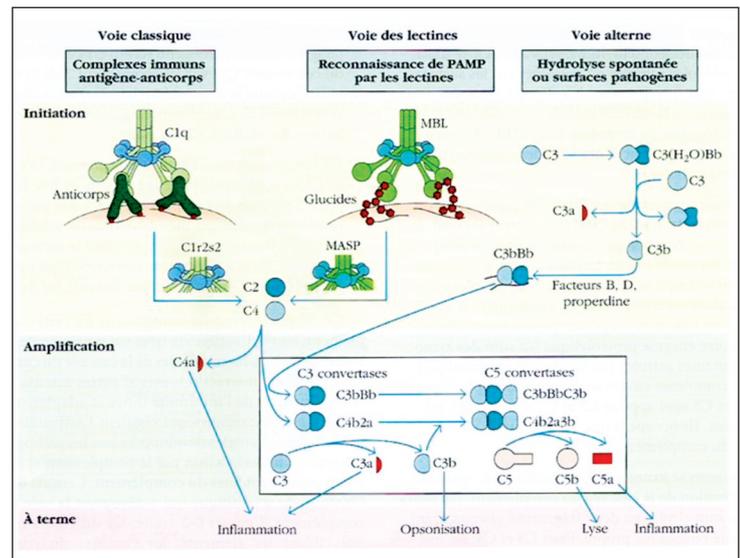
## Plusieurs voies de recherches

La physiopathologie de la DMLA atrophique est complexe et multifactorielle, ce qui explique la multitude des voies de recherches. Des facteurs inflammatoires, oxydatifs, génétiques et environnementaux sont impliqués.

### La voie inflammatoire

En ce qui concerne la voie inflammatoire, l'actéonide de fluocinolone (Iluvien, Alimera Sciences) est un traitement à base de corticoïdes ayant prouvé son efficacité dans l'œdème maculaire diabétique et qui a déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché européen dans cette indication. Son utilisation dans l'atrophie géographique pourrait ralentir la progression des lésions. Une étude de phase II incluant une quarantaine de patients est en cours, les résultats sont attendus.

Au cours des deux dernières décennies, on s'est beaucoup intéressé aux dysfonctions immunitaires, en particulier à l'activation inappropriée du complément, dans la physiopathologie de la DMLA. La cascade du complément est divisée en trois voies : la voie classique, la voie des lectines liant le mannose et la voie alterne (figure 4). Chacune d'entre elles joue un rôle distinct dans la fonction immunitaire par différents mécanismes d'activation. Les trois voies convergent vers une seule voie finale via le clivage du facteur C3 du complément en C3a et C3b qui conduit à la phagocytose, à l'inflammation, à la formation du complexe d'attaque membranaire (MAC) et finalement à la mort cellulaire. La voie alterne a été impliquée dans la pathogenèse de la DMLA, la majorité des allèles à risque identifiés sont des régulateurs de cette voie. Outre ces éléments génétiques, l'examen immuno-histochimique de drusen a impliqué l'activation du complément dans le développement de drusen et de la DMLA.



**Figure 4.** Les 3 voies d'activation du complément.

Source : Martial Saint-Laurent, <http://slideplayer.fr/slide/9173079/>

En conséquence, les inhibiteurs de la voie du complément ont fait l'objet d'études pour le traitement de la DMLA atrophique. Après des résultats encourageants des phases I pour POT-4, un inhibiteur du C3 (Potentia Pharmaceuticals) et pour l'aptamère anti-C5 ARC1905 (Ophthotech Corp.), aucune étude de phase II n'a réussi à confirmer l'efficacité de ces molécules ni leur innocuité. L'éculizumab (Soliris ; Alexion Pharmaceuticals Inc.) est un anticomplément inhibant le clivage du C5 en C5a et C5b, empêchant ainsi la formation du MAC. La phase II de l'étude COMPLETE, portant sur une trentaine de patients, n'a pu démontrer de ralentissement de la croissance des lésions atrophiques.

S'ajoute à ces échecs celui du lampalizumab, un anti-facteur-D Fab (Genentech Roche), dont la phase III n'a pas

# Clinique

réussi prouver une diminution de la progression de la taille des lésions atrophiques. Les études de phase III Chroma et Spectri étaient pourtant ambitieuses, avec plus de 936 patients inclus. L'étude MAHALO de phase II avait même démontré une réduction de 20% de l'atrophie par rapport au placebo à 18 mois, ainsi qu'une réduction de 44% chez les patients porteurs de l'allèle CFI (*Complement Factor Inhibitor*).

Le sirolimus (rapamycine, MacuSight Santen) a également donné quelques espoirs en phase I, avec une bonne tolérance, avant de décevoir en phase II. Aucune amélioration anatomique ou fonctionnelle n'a été rapportée chez les 11 patients de l'étude.

Enfin, l'essai du glatiramer acetate (Teva Pharmaceuticals) pourrait diminuer le nombre de drusen après des injections sous-cutanées. La phase II est en cours.

## La neuroprotection

Un autre volet important de la recherche dans le domaine est la neuroprotection, avec deux molécules importantes :

- l'implant de Ciliary NeuroTrophic Factor-501 (CNTF) a surpris au cours d'un essai de phase II, avec stabilisation de l'acuité visuelle dose dépendante et, surtout, une augmentation de l'épaisseur rétinienne en OCT. L'implant vitréen dégradable de brimonidine (Allergan) n'a pas montré de résultats déterminants dans une étude de phase II chez 119 patients. Une autre étude plus large, BEACON, est en cours ;

- la tandospirone, un agoniste du récepteur 5 HT<sub>1a</sub>, a fait naître l'espoir d'un traitement en collyre. L'étude GATE a inclus 772 patients, mais les gouttes administrées quotidiennement n'ont pas eu l'effet escompté.

## La protection mitochondriale

La dysfonction mitochondriale pourrait jouer un rôle dans les dépôts sous-rétiens, les drusen et l'atrophie géographique. L'elamipretide, un protecteur mitochondrial, a été testé dans l'étude de phase I ReClaim et a montré une amélioration de l'acuité visuelle à 24 semaines chez 9 des 13 patients analysés.

## La thérapie génique

L'étude de phase Ib HMR (Hemera Biosciences) a inclus 17 patients pour une thérapie génique par injection intravitréenne. Le produit actif du gène en question était le CD59 soluble (sCD59), une protéine naturelle inhibitrice

du complexe d'attaque membranaire, une substance retrouvée dans les drusen. Le suivi était de 18 mois, avec une augmentation progressive des doses et une bonne tolérance locale. L'étude de phase II, HMR-2001, doit analyser plus précisément l'efficacité en termes de croissance des lésions atrophiques.

## Les inhibiteurs du cycle visuel

Le fenrétinide (RT-101, Sirion Therapeutics), un dérivé synthétique de la vitamine A par voie orale, n'a pas réussi à faire mieux qu'un placebo dans une étude de phase II incluant 246 patients.

Une voie thérapeutique novatrice est l'emixustat (Acucela Inc.), un inhibiteur du RPE65, de la lipofuscine et du cycle visuel. Les résultats de l'étude de phase II ne sont pas encore disponibles.

## Les restaurateurs de la circulation choroïdienne

Des restaurateurs de la circulation choroïdienne sont également à l'essai, comme l'alprostadil (UCB Pharma) et le vasodilatateur MC-1101 (MacuClear Inc.), dont la tolérance et l'efficacité ne sont pas encore établies.

## Les cellules souches

Enfin, les très médiatisées cellules souches sont également dans la course, avec des cellules humaines pluripotentes embryonnaires (hESC) ou induites (iPSC). Ces thérapies nécessitent des investigations plus approfondies.

## Concrètement aujourd'hui

À l'heure actuelle, il n'existe toujours pas de traitement éprouvé qui ralentisse la progression de l'atrophie géographique, une fois celle-ci établie. Cependant, plusieurs nouveaux médicaments, notamment ceux ciblant la cascade du complément et les agents considérés comme neuroprotecteurs, ont donné des résultats prometteurs. Les différents essais ont été menés chez des participants avec des zones d'atrophies significatives déjà présentes. Il se peut que des études plus précoces et plus longues puissent démontrer un effet plus efficace.

Pour l'heure, seule la supplémentation orale vitaminique, antioxydante et en pigments maculaires a été recommandée de façon incontestée pour lutter contre la progression de la DMLA atrophique, selon les résultats des études de l'AREDS (Age-Related Eye Disease Study).

### Pour en savoir plus

Kandasamy R, Wickremasinghe S, Guymer R. New treatment modalities for geographic atrophy. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2017;6(6):508-13.

Bandello F, Sacconi R, Querques ML *et al.* Recent advances in the management of dry age-related macular degeneration: a review. *1000Res.* 2017;6:245.