

DMLA atrophique : physiopathologie et traitements à venir

Marie-Noëlle Delyfer¹, Jean-François Girmens²

La DMLA est la principale cause de cécité après 50 ans dans les pays industrialisés, la forme atrophique pure représentant 31 % des cas [1]. Tandis que la prise en charge de la forme exsudative a bénéficié de progrès majeurs avec l'apparition des anti-VEGF, les moyens thérapeutiques pour la forme atrophique restent limités en pratique quotidienne. Néanmoins, une meilleure compréhension des phénomènes physio-pathogéniques qui concourent à l'atrophie maculaire font espérer que de nouveaux traitements pourront être bientôt disponibles.

Le vieillissement rétinien et les mécanismes impliqués dans la DMLA

Macroscopie du vieillissement rétinien

Les premiers signes du vieillissement maculaire se caractérisent au fond d'œil par l'apparition de drusen associés à des plages d'hypo- ou d'hyperpigmentation (figure 1). Les drusen sont des dépôts de matériel non dégradé, issus du métabolisme des segments externes

des photorécepteurs, qui s'accumulent avec l'âge entre l'épithélium pigmentaire (EP) et la membrane de Bruch. À la phase d'état, la DMLA dans sa forme sèche se caractérise par la disparition des cellules de l'EP et des photorécepteurs en regard, réalisant ainsi de petites plages d'atrophie qui débutent dans la région péri-fovéolaire, réalisant ainsi une « épargne maculaire », puis s'étendent peu à peu, se rejoignent et le plus souvent finissent par emporter le point de fixation (figure 2).



Figure 1. Retinographie d'un œil droit d'une patiente de 75 ans. On note de très nombreux drusen mixtes, prédominants dans une forme séreuse en rétrofovéolaire, associés à des zones d'hyperpigmentation.



Figure 2. Retinographie d'un œil droit d'une patiente de 78 ans. On note de multiples zones d'atrophie qui se rejoignent, laissant apercevoir la vascularisation choroïdienne sous-jacente, et épargnant dans un premier temps la région fovéolaire.

1. Service d'ophtalmologie, CHU de Bordeaux.

2. Centre d'Investigation clinique et service d'ophtalmologie (Pr Sahel), CHNO des Quinze-Vingts, Paris.

Phénomènes oxydatifs, inflammation et prédisposition génétique sont particulièrement impliqués

À l'échelle cellulaire, les causes de la DMLA sont multiples, mais il apparaît de plus en plus que des mécanismes oxydatifs, des phénomènes inflammatoires ainsi qu'un terrain génétique prédisposé favorisent l'apparition de la DMLA atrophique.

Les phénomènes oxydatifs

Les dommages oxydatifs sont liés à une surproduction de radicaux libres qui dépasse les capacités de détoxification endogènes. En conditions « normales », la production de radicaux libres dans la rétine externe est déjà importante du fait :

- du turnover élevé des disques des segments externes des photorécepteurs lors de la phototransduction,
- de la concentration en oxygène très importante,
- et de l'exposition lumineuse.

Ces phénomènes oxydatifs augmentent avec l'âge, tandis que les systèmes de défense anti-oxydants sont également moins efficaces. Par ailleurs, la lipofuscine s'accumule dans le cytoplasme de l'EP avec le temps (1 % du volume pendant la première décade, > 19% à 80 ans), diminuant les capacités de phagocytose. Or l'accumulation de la lipofuscine augmente particulièrement le risque oxydatif pour les cellules de l'EP car le fluorophore de la lipofuscine (l'A2E) peut induire l'apoptose de l'EP lors de l'excitation en lumière bleue via la production de radicaux libres. Les phénomènes oxydatifs sont aggravés par le tabagisme et certaines carences nutritionnelles.

Le rôle de l'inflammation

Des études anatomiques ont démontré le rôle de l'inflammation dans les formes précoces et tardives de DMLA. Outre les débris de membranes cellulaires, les drusen sont constitués de composants du complément (C3, C5, C5b-9, CFH) et de CRP. Les formes activées des composants C3 (C3a) et C5 (C5a) sont présentes dans les drusen et peuvent induire une libération anormale de VEGF, expliquant un passage possible vers une forme exsudative.

La prédisposition génétique

Des mutations altérant le fonctionnement de la cascade du complément sont associées à une variation du risque de drusen et de DMLA (augmentation ou diminution). D'autres mutations affectant des gènes impliqués dans les phénomènes inflammatoires et/ou le stress oxydatif pourraient également être mises en cause.

Traitement actuel de la DMLA atrophique

À l'heure actuelle, en pratique quotidienne, le but de la prise en charge thérapeutique de nos patients repose dans la limitation des facteurs de risque modifiables identifiés de DMLA (facteurs environnementaux et nutritionnels).

Arrêt du tabac

Le risque de DMLA est en effet multiplié par 3 chez les fumeurs, par 5 chez les gros fumeurs, et reste élevé chez les anciens fumeurs. Le risque s'annule après 10 à 20 ans d'arrêt.

Supplémentation nutritionnelle

L'étude AREDS a bien démontré l'intérêt des anti-oxydants – vitamines E, C, oligo-éléments – dans la prévention des formes avancées de DMLA [2]. Depuis, les caroténoïdes, la lutéine et la zéaxanthine, ainsi que les oméga-3 à longue chaîne (DHA, EPA) semblent également représenter une voie d'avenir [3,4]. L'étude AREDS 2 teste actuellement à large échelle l'intérêt d'une supplémentation combinée en anti-oxydants, lutéine/zéaxanthine et oméga-3 à longue chaîne et permettra de mieux cibler l'aide nutritionnelle à apporter à nos patients. Les résultats sont attendus pour 2014.

Approches thérapeutiques en cours de développement

Préserver les photorécepteurs

Indépendamment des mécanismes de la DMLA, tout traitement pouvant préserver les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire (EP) devrait pouvoir préserver la vision.

Protéger contre l'ischémie

Une première approche consiste à préserver la rétine et la choroïde de l'ischémie. L'étude FRANCE DMLA 2, étudiant l'intérêt de la trimetazidine (Vastarel®, *per os*) retrouvait une tendance au ralentissement du développement de l'atrophie sous traitement, mais sans pouvoir mettre en évidence de différence statistiquement significative [5].

Un autre vasodilatateur (alprostadiol, une prostaglandine E1) a vu son développement stoppé en cours de phase III, principalement en raison de problèmes méthodologiques (nombre de patients initialement prévus insuffisant).

La voie de la neuroprotection

- Le laboratoire Neurotech développe un implant (cellules encapsulées) à libération prolongée de **CNTF** (*Ciliary Neurotrophic Factor*). Après avoir démontré sa capacité à diminuer la dégénérescence des photorécepteurs chez l'animal, une étude de phase II a mis en évidence une moindre perte d'acuité visuelle chez les patients sous traitement *versus* placebo, ainsi qu'un ralentissement de la progression de l'atrophie et une augmentation de l'épaisseur et du volume maculaires [6]. Ces données devront être confirmées par de plus vastes essais.
- La **brimonidine** (bien connue des glaucomatologues) possédant des propriétés neuroprotectrices, le laboratoire Allergan conduit actuellement un essai de phase II chez des patients atteints d'atrophie géographique avec un implant intravitréen de brimonidine.

Diminuer l'accumulation de déchets

Interférer avec le cycle visuel

Le cycle visuel est à l'origine de l'accumulation de déchets (lipofuscine, chromophore A2E...), dont l'élimination est altérée avec l'âge. Il semble donc séduisant d'interférer avec ces mécanismes pour limiter au mieux cette accumulation.

- Le **fenretinide** est un rétinol synthétique qui empêche l'accumulation et l'absorption du rétinol par l'EP. En phase II, son administration (*per os*) a été bien tolérée, permettant d'observer une diminution de la croissance des plages d'atrophie, ce d'autant que les lésions initiales étaient de petite taille. Cependant, interférer avec le cycle visuel semble également pourvoyeur de troubles de la vision des contrastes ou en condition mésopique...
- **ACU-4429** est un modulateur de RPE65, non rétinolide : en ralentissant la conversion de all-trans-retinol en 11-cis-retinal, il ralentit le cycle visuel et diminue l'accumulation d'A2E. Il semble bien toléré et une étude de phase II est en cours chez 84 patients atteints d'atrophie géographique.

Limiter la formation des drusen

RN6G est un anticorps anti-amyloïde β administré par voie intraveineuse, actuellement en cours d'essai de phase Ib (administration répétée) chez des patients avec atrophie géographique épargnant le centre maculaire.

Prévenir les dommages oxydatifs

Outre la supplémentation alimentaire, d'autres approches thérapeutiques anti-oxydantes sont actuellement en cours d'exploration.

- **OT-551**, prodrogue lipophile (pouvant donc être administré en collyre), est convertie en tempol-H aux propriétés antiradicaux libres, anti-inflammatoire, anti-angiogénique, etc. Une étude de phase II (OMEGA) dans l'atrophie géographique a été arrêtée au bout de 18 mois, faute d'efficacité, tandis qu'une autre étude sous l'égide du National Eye Institute (NEI) semblait montrer des résultats favorables...
- Un **agoniste sélectif de la sérotonine 1A**, la tandospirone ou AL-8309B, protège également contre le stress oxydatif, en interagissant avec la voie de survie Mek/Erk. Le recrutement de patients atteints d'atrophie géographique dans l'étude de phase III (GATE) est maintenant terminé et les patients sont en cours de suivi (24 mois).

Lutter contre l'inflammation

Depuis la publication en 2005 de l'association de certains polymorphismes génétiques sur le facteur H du complément avec un risque accru de développer une DMLA, l'inflammation apparaît comme un facteur pathogénique important de la maladie, cible potentielle donc d'éventuels traitements.

Les traitements « anti-complément »

Les premiers traitements « anti-complément » (ciblant différentes fractions ou facteurs) sont déjà en développement.

Le plus avancé est un petit peptide qui se lie à la fraction C3 (empêchant l'isomérisation de C3a en C3b), appelé POT-4. Sous forme de gel dégradable administré par injection intravitréenne, les études en cours concernent des patients atteints de drusen ou de DMLA atrophique débutante.

D'autres inhibiteurs du complément sont en cours d'investigation : eculizumab (anticorps anti-C5), ARC-1905 (aptamer anti-C5), JPE1375 (antagoniste du récepteur au C5a), FCFD4514 S (anticorps anti-facteur D), TT30 (analogue du facteur H), TA106 (anticorps anti-facteur B)...

Les immunomodulateurs

L'acétate de glatiramère (commercialisé sous le nom de Copaxone®, Téva Pharma), utilisé dans la prévention des poussées de sclérose en plaque) est un immunomodulateur également testé dans la dégénérescence maculaire atrophique. Administré par voie sous-cutanée, il a permis d'observer quelques cas de régression de drusen [7]. Une phase II/III est actuellement en cours.

Le sirolimus (ou rapamycine), macrolide immunosuppresseur (inhibiteur de mTOR) utilisé notamment

en prévention du rejet de greffes, pourrait voir ses indications étendues à l'ophtalmologie (actuellement testé dans la dégénérescence maculaire et l'œdème maculaire diabétique). Il présente la particularité d'être administré par voie sous-conjonctivale.

Conclusion

Après une période centrée essentiellement sur l'antiangiogénèse, la recherche dans le domaine de la DMLA est maintenant très active vers des stratégies thérapeutiques plus « physiopathologiques », pouvant bénéficier aux patients atteints de DMLA atrophique. Cependant, ces nouvelles « pistes » nécessiteront encore plusieurs années de développement.

Elles ne doivent pour autant pas faire oublier les approches visant à restaurer la fonction visuelle, telles que rééducation basse vision (voir p.12 *Réadaptation de patients atteints de DMLA atrophique*) dont une des évolutions pourrait être le recours à des lunettes « informatives » faisant appel à la réalité augmentée, voire à l'avenir obtenir une « régénération » de la rétine (thérapie « opto-génétique », cellules souches, rétine artificielle...).

Pour en savoir plus

1. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT *et al.* Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol* 2006;124:529-35.
2. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report n° 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
3. Whitehead AJ, Mares JA, Danis RP. Macular pigment: a review of current knowledge. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1038-45.
4. SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res* 2005;24:87-138.
5. Cohen SY, Bourgeois H, Corbe C *et al.* Randomized clinical trial FRANCE DMLA 2: effect of trimetazidine on exudative and nonexudative age-related macular degeneration. *Retina* 2011 Aug 4. [Epub ahead of print]
6. Zhang K, Hopkins JJ, Heier JS *et al.* Ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(15):6241-5.
7. Landa G, Butovsky O, Shoshani J *et al.* Weekly vaccination with Copaxone (glatiramer acetate) as a potential therapy for dry age-related macular degeneration. *Curr Eye Res* 2008;33(11):1011-3.