



Progrès en matière de traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

Par Monica Passarelli, étudiante en troisième année en Sciences biomédicales

Sommaire

Au Canada, l'une des causes les plus fréquentes de perte de vision est la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).¹ Bien que la forme humide de cette maladie ne se présente que dans environ 10% des cas, son développement agressif est responsable pour à peu près 90% des pertes de vision sévère.^{2,3} Actuellement, les inhibiteurs de l'angiogenèse sont les plus prometteurs dans le ralentissement de la progression de cette maladie. Dans cet article, l'objectif sera de vous familiariser avec la pathophysiologie de la DMLA humide ainsi qu'avec le VEGF « Trap-eye », une thérapie expérimentale encourageante ayant un grand potentiel inhibiteur de l'angiogenèse.⁴

Introduction

La DMLA est une maladie incurable qui se caractérise par des dommages maculaires entraînant une perte graduelle plus ou moins rapide de la vision centrale.⁵ Une DMLA peut être de type sec ou humide. La perte de vision associée à la forme sèche se manifeste progressivement par une atrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine, alors que celle résultant de la forme humide est beaucoup plus drastique et se présente lors d'une néovascularisation des capillaires de la choroïde (CNV) traversant la membrane de Bruch pour irriguer l'espace sous l'épithélium pigmentaire.^{6,7} Cette irrigation peut mener à une hémorragie, à une cicatrisation de la macula ou même à une accumulation de liquide détachant éventuellement l'épithélium pigmentaire.^{3,7,8,9}

Dans les stades précoces de DMLA, un patient peut être asymptomatique ou peut souffrir d'une perte d'acuité visuelle, d'une vision embrouillée, de scotomes, d'une sensibilité réduite aux contrastes et/ou d'une impression d'éclairage insuffisant.¹⁰ Plus tardivement, dans la DMLA sèche, une perte progressive de vision et des scotomes centraux s'ajoutent et s'expliquent par un excès de dépôts de débris acellulaires et amorphes entre l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch nommés druses.^{8,9,10} Enfin, les symptômes associées à la DMLA humide sont la métamorphopsie et la perte de vision rapide.^{8,10} Les signes cliniques de la DMLA humide sont la cicatrisation, l'accumulation de liquide séreux et/ou sanguin détachant l'épithélium pigmentaire de la membrane de Bruch et la CNV.^{8,9,10}

Au cours des dernières années, de nombreux progrès ont été réalisés dans le cadre de la lutte contre la forme

humide de DMLA. Les traitements ont évolué ; de la photocoagulation par laser, à la photothérapie dynamique qui a ensuite été combinée à la vertéporfine pour enfin être jumelée à la prise de corticostéroïdes.^{11,12,13}

Plus récemment, des approches thérapeutiques anti-VEGF ont fait leur apparition avec espoir de limiter et même faire régresser la CNV. La pergaptanib et la ranibizumad sont déjà utilisés pour traiter la DMLA humide en milieu clinique. Cependant, il existe actuellement plusieurs traitements expérimentaux anti-VEGF qui surpasseront très probablement ces deux médicaments, notamment le VEGF « Trap-eye » qui sera abordé en profondeur sous peu.⁴

Étiologie et diagnostic

Le vieillissement d'un individu amène beaucoup de changements physiologiques et l'œil n'est pas exclu de ce processus. En fait, l'épithélium pigmentaire subit naturellement une détérioration progressive en raison de plusieurs facteurs qui ne seront pas expliqués ici, mais que vous pourriez découvrir en consultant l'article de révision rédigé par de Jong.⁸ La défaillance de l'épithélium pigmentaire avec le vieillissement participe en partie à la formation de druses, mais il y a définitivement d'autres facteurs contribuant encore inconnus qui sont impliqués.⁸ Il n'y a pas lieu de s'inquiéter par leur apparition à moins que l'on constate un excès de ces dépôts car ceci est le premier signe clinique de la DMLA.¹⁰ La dysfonction de l'épithélium pigmentaire s'accompagne souvent de réponses inflammatoires générées par des cytokines telles que TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1 α , IL-1 β et oncostatine M qui, en combinaison, mènent à l'expression du VEGF, un promoteur de l'angiogenèse, et/ou au développement de la DMLA sèche.¹⁰ Le VEGF peut convertir la forme sèche en DMLA humide en incitant la CNV.^{10,14} Le VEGF peut aussi augmenter la perméabilité vasculaire, ce qui fragiliserait les vaisseaux laissant écouler du liquide séreux et sanguin dans l'espace sous l'épithélium pigmentaire.¹⁰ En raison de ses rôles, les traitements comme le VEGF « Trap-eye » ciblent le VEGF.

En ce qui concerne le diagnostic de la DMLA humide, il peut être posé par un examen de fond d'œil qui dévoilant un décollement de l'épithélium pigmentaire en raison d'une accumulation de liquide séreux.¹⁵ Un examen d'acuité est toujours de mise, de même que l'examen biomicroscopique à la lampe après dilatation pupillaire.¹⁶

Tableau. Diagnostic différentiel de la DMLA humide¹⁸

- Choriorétinopathie séreuse centrale idiopathique	- Perturbations de RPE
- Myopie dégénérative	- Décollement séreux de la rétine
- Dystrophie maculaire	- e.g. la maladie de Best avec électrooculogramme anormal
- Dystrophie réticulée de RPE	- Atrophie maculaire choriorétinienne centrale est présente dans la toxicité de la chloroquine, dans la dystrophie des cônes et dans fundus flavimaculatus
- Maculopathie en «œil de bœuf»	- Lésions de la choroïde
- Traumatisme	

Par contre, il est plus intéressant de confirmer le diagnostic par une angiographie à la fluorescéine afin de mettre en évidence la CNV qui peut être invisible aux examens précédents.¹⁷ Il y a aussi l'angiographie au vert d'indocyanine qui peut contribuer grandement au diagnostic dans les formes de DMLA humide dont la CNV est moins facilement détectable.¹⁶

Enfin, pour compléter ce diagnostic, il existe la tomographie à cohérence optique qui permet l'observation de l'épaisseur de la rétine ainsi que des accumulations sous l'épithélium pigmentaire.¹⁶ Afin de confirmer avec certitude qu'un patient souffre de DMLA humide, il est important de faire un diagnostic différentiel (voir tableau).

Nouveau traitement

Des études animales ont mis en évidence le rôle du VEGF dans la conversion de la DMLA sèche en DMLA humide.^{14,19} Étant donné que le VEGF est un promoteur de l'angiogenèse, son inhibition a suscité l'intérêt de plusieurs chercheurs. De ce fait, le potentiel thérapeutique des anti-VEGF pour la DMLA humide a été prouvé dans des essais cliniques.¹⁹ En inhibant le VEGF, il devient possible de limiter la CNV qui est responsable de l'évolution de la DMLA sèche vers la forme humide.¹⁴ Les anti-VEGF peuvent aussi limiter la CNV dans la DMLA humide, ralentissant la progression de la pathologie.¹⁴ Le VEGF « Trap » est une protéine de fusion qui combine les domaines de liaison aux récepteurs VEGF 1 et 2 avec la portion humaine Fc de l'immunoglobuline-G.^{4,14} Elle a une affinité pour toutes les isoformes de VEGF-A, pour VEGF-B et pour les facteurs 1 et 2 du placental growth

factor, contrairement au ranibizumad qui n'a qu'une affinité avec le VEGF-A et au pergaptanib qui n'a qu'une affinité avec l'isoforme 165 du VEGF-A.^{4,20,21} Cette plus grande diversité de liaison aux promoteurs de l'angiogenèse avantage le VEGF « Trap » en comparaison avec les médicaments actuellement disponibles. Elle lui procure un meilleur potentiel inhibiteur, ce qui rend ce traitement intéressant pour les dosages. Les effets thérapeutiques de VEGF « Trap » durent 3 fois plus longtemps que le pergaptanib ou le ranibizumad, permettant une réduction de la posologie et donc des risques de toxicité.²¹ De plus, afin de limiter la survenue d'effets secondaires systémiques tels que l'hypertension et la protéinurie, les études cliniques actuelles évaluent les avantages du VEGF « Trap » administré par voie intravitréale.⁴ Cette méthode a déjà été prouvée sécuritaire et efficace dans le traitement de maladies oculaires par Jonas et est couramment employée pour administrer des anti-VEGF.²² Le VEGF « Trap » a été testé chez des animaux souffrant de CNV et a grandement contribué à inhiber l'angiogenèse.¹⁴ Le VEGF « Trap » a alors été formulé pour l'injection intravitréale, VEGF « Trap-eye », et des doses de 0,05 à 4 mg ont été injectées.¹⁴ L'accumulation sous l'épithélium pigmentaire a été réduite de façon statistiquement significative selon une relation dose-réponse.¹⁴ De même, l'acuité visuelle des patients s'est trouvée augmentée.¹⁴ De plus, certains patients qui avaient de régions oculaires avec CNV ne présentaient plus de signes d'angiogenèse, supposant possiblement une régression de la CNV.¹⁴ Ces résultats sont encourageants pour les patients de DMLA sèche car le VEGF « Trap-eye » pourrait devenir un traitement préventif de la CNV réduisant les risques de conversion en DMLA humide. Enfin, la régression de la CNV et l'augmenta-

tion des périodes sans accumulation sous l'épithélium pigmentaire suggèrent une diminution des doses chez les patients souffrant de DMLA humide.

Conclusion

Avec le vieillissement de la population, la prévalence de DMLA ne fera que croître. C'est pourquoi il est devenu si important de trouver des traitements pouvant arrêter la progression de cette maladie. Certains agents anti-VEGF, comme le pergaptanib et le ranibizumad, ont déjà faits leur preuve et sont utilisés régulièrement en milieu clinique pour traiter la forme humide. Cependant, les études préliminaires avec le VEGF « Trap-eye » inspirent un meilleur potentiel thérapeutique contre la CNV pouvant prévenir la conversion de la DMLA sèche et pouvant limiter la progression de la DMLA humide. Présentement, le VEGF « Trap-eye » est en étude de phase 3. Restons à l'affût! Peut-être que le VEGF « Trap-eye » révolutionnera le traitement de la DMLA?

Bibliographie

1. Maberley DA, Hollands H, Chuo J, et al. The prevalence of low vision and blindness in Canada. *Eye* 2006;20:341-346.
2. Klein R, Klein BE, Linton KP, DeMets DL. The Beaver Dam Eye Study: the relation of age-related maculopathy to smoking. *Am J Epidemiol* 1993;137:190-200.
3. Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640-1642.
4. Kaiser PK. Strategies for inhibiting vascular endothelial growth factor. *Retina* 2009;29:S15-S17.
5. Menon G, Walters G. New paradigms in the treatment of wet AMD : the impact of anti-VEGF therapy. *Eye* 2009;23:S1-S7.
6. Churchill AJ, Carter JG, Lovell HC et al. VEGF polymorphisms are associated with neovascular age-related macular degeneration. *Human Molecular Genetics* 2006;15:19: 2955-2961.
7. Campochiaro PA, Soloway P, Ryan SJ, Miller JW. The pathogenesis of choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999;5:34.
8. De Jong PTVM. Age-related macular degeneration, *The New England Journal of Medicine* 2006;355:14:1474-1485.
9. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AL. Age-related macular degeneration, *Drug Therapy* 2000;342:7:483-492.
10. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration, *The New England Journal of Medicine* 2008;358:2606-2617.
11. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1242-1257.
12. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 1. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1329-1345.
13. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2003;110: 1517-1525.
14. Nguyen QD, Shah SM, Browning DJ et al. A phase I study of intravitreal vascular endothelial growth factor Trap-eye in patients with neovascular age-related macular degeneration. *American Academy of Ophthalmology* 2009;116:2141-2148.
15. Cohen SY, Delhoste B, Beaunoir M et al. Guide pratique de rééducation des basses visions: Réhabilitation visuelle des personnes adultes malvoyantes atteintes de DMLA ou autres maladies maculaires. Paris. Ed. scientifiques et médicales Elsevier; 2000:23-28.
16. Parier V, Soubrane G. La dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Revue de la médecine interne* 2008;29:215-223.
17. Kanski JJ, Milewski SA. Chapitre 2 : Affections maculaires acquises. *Pathologie de la macula : Approche pratique*. Paris. Masson; 2004:19-34.
18. Chern KC, Zegans ME. *Ophthalmology Review Manual*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2000:118.
19. Ciulla TA, Rosenfeld PJ. Antivascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Current Opinion in Ophthalmology* 2009;20:158-165.
20. Holash J, Davis S, Papadopoulos N et al. VEGF-Trap : a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:11393-11398.
21. Swetha V, Jeganathan E, Verma N. Safety and efficacy of intravitreal anti-VEGF injections for age-related macular degeneration. *Current opinion in Ophthalmology* 2009;20:223-225.
22. Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide: a change in a paradigm. *Ophthalmic Res* 2006;38:218-245.