

Nous sommes encore loin de comprendre si les centaines de micro-ARN présents dans les génomes de cichlidés jouent un rôle dans l'évolution de cette famille de poissons et si oui, comment; mais ce sont des candidats sérieux pour un tel rôle. En bloquant l'expression des gènes au mauvais endroit ou au mauvais moment, les micro-ARN favoriseraient l'apparition de variations de certains traits – dents, mâchoires, couleurs, comportements nuptiaux, etc. –, variations qui sont au fondement de l'adaptation et de la spéciation.

Cette analyse initiale des génomes de cichlidés suggère que des mutations aléatoires, telles celles constatées sur les CNE et celles donnant naissance à de nouveaux micro-ARN, jouent un rôle important dans l'évolution de ces poissons. Nous soupçonnons toutefois que des variations génétiques anciennes, notamment celles dues à des gènes dupliqués et des gènes sauteurs, ont réalisé le gros de la tâche. Les variants produits sont restés tapis dans le génome jusqu'à ce que de nouvelles occasions écologiques les aient rendus avantageux – par exemple, lorsque les cichlidés de rivières ont colonisé les grands lacs naissants. En puisant dans cette variation génétique ancienne, la sélection naturelle a pu créer des espèces adaptées à ces nouveaux habitats.

Nous pensons que les variations génétiques anciennes constituent la clé, parce que lorsque nous examinons les génomes de ces espèces de cichlidés, nous ne trouvons pas beaucoup de différences génétiques fixées. Autrement dit, il existe très peu d'exemples de gènes dont le même variant serait porté par tous les membres d'une même espèce. Au contraire, le génome d'une espèce conserve d'anciens variants, même après que les poissons se sont séparés de leurs ancêtres pour former une nouvelle espèce.

Ainsi, non seulement une jeune espèce conserve de l'ADN de ses ancêtres, mais cet ADN pourrait être encore suffisamment similaire à celui d'espèces proches pour qu'une hybridation viable et fonctionnelle (fertile) soit possible. Un tel mélange permettrait à de nouveaux variants géniques de traverser les barrières entre espèces – constituant un matériel génétique potentiellement utile et recyclable si nécessaire.

# Plusieurs mécanismes génétiques en jeu :

mutations, duplications  
de gènes, micro-ARN,  
gènes sauteurs...

La rétention d'une variation génétique ancienne, en plus d'alimenter une diversification rapide chez les cichlidés, expliquerait aussi comment les mêmes caractères extrêmement spécifiques sont apparus à de nombreuses reprises dans des lignées distinctes : les résultats de nos recherches suggèrent que des caractères tels que des mâchoires asymétriques ou des lèvres proéminentes ne sont pas apparus à partir de rien à chaque fois. Au contraire, les mêmes gènes et régulateurs de gènes auraient été mis à contribution de façon répétée. Toutefois, cette hypothèse doit encore être soumise à une vérification expérimentale.

Les mécanismes génomiques que nous décrivons ici ne sont pas les seuls moteurs de l'évolution des cichlidés. Des facteurs environnementaux ont certainement eux aussi joué un rôle crucial dans l'établissement des schémas et des vitesses de diversification dans ce groupe.

Les différences dans l'étendue de la diversité des cichlidés à travers le monde soutiennent cette hypothèse : en Afrique et au Nicaragua, les radiations qui surviennent dans des lacs aux habitats plus complexes (qui présentent par conséquent davantage de niches écologiques) comportent plus d'espèces que les radiations des lacs aux habitats plus simples.

Outre la spéciation survenue lorsque les cichlidés ont développé des spécialisations alimentaires pour occuper ces niches, une diversification supplémentaire s'est aussi produite à mesure que des différences de couleur sont apparues et que les femelles ont acquis des préférences pour des teintes particulières.

Il nous reste beaucoup à apprendre, mais, maintenant que nous disposons de génomes complets, ainsi que de nouvelles techniques puissantes pour les analyser, nos connaissances vont progresser rapidement. Je pense que les mécanismes qui expliquent la rapidité de la spéciation des cichlidés continueront à faire l'objet d'une recherche intense. Nous disposerons bientôt d'une compréhension bien plus fine du langage du génome et de l'ADN, et de la façon dont il relie tous les êtres vivants en même temps qu'il les distingue les uns des autres. ■

## ■ BIBLIOGRAPHIE

D. Brawand *et al.*, **The genomic substrate for adaptive radiation in African cichlid fish**, *Nature*, vol. 513, pp. 375-381, 2014.

F. Henning et A. Meyer, **The evolutionary genomics of cichlid fishes : Explosive speciation and adaptation in the postgenomic era**, *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, vol. 15, pp. 417-441, 2014.

A. Meyer et M. Stiasny, **La naissance des espèces**, *Pour la Science* n° 258, avril 1999.



# explorez MARS



EXPOSITION jusqu'au 28 août 2016

Ⓜ Champs-Élysées Clemenceau et Franklin-Roosevelt

En partenariat avec



# Quelles pistes pour soigner la **DMLA** ?

Benjamin Wolff, Martine Mauget-Fajsse et José-Alain Sahel

**À partir de 65 ans, la vision centrale d'une personne sur cinq se dégrade progressivement à cause de cette maladie de la rétine liée à l'âge. Les traitements actuels sont limités voire inexistantes pour la forme sèche de la maladie. Mais de nouvelles thérapies devraient bientôt changer la donne.**

**D**ans les formes débutantes, les symptômes sont absents ou modérés. Les patients ressentent un besoin de plus de lumière pour lire ou se plaignent de récupérer lentement la vue après un éblouissement, ou lors du passage à l'obscurité. Parfois aussi, la vision des contrastes diminue ou celle des couleurs est altérée. Dans les formes avancées, les symptômes sont plus flagrants. La vue baisse, surtout de près. Des taches sombres apparaissent dans le champ visuel et les lignes droites paraissent déformées.

Fléau des pays où l'espérance de vie est longue, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie rétinienne complexe, chronique et évolutive. Elle est responsable d'une perte plus ou moins rapide de la vision centrale chez des personnes de plus de 50 ans. À partir de 65 ans, une personne sur cinq présenterait

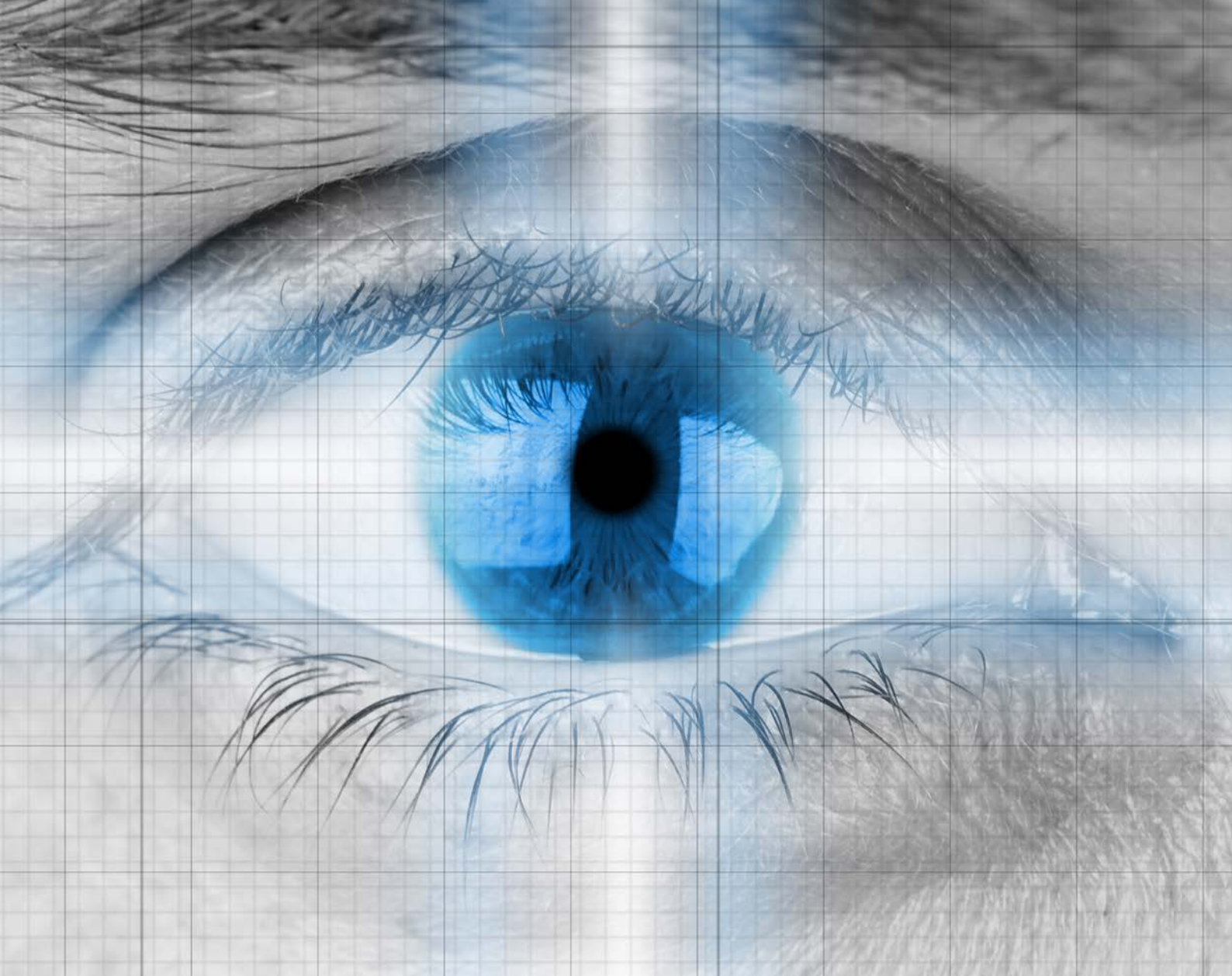
une DMLA. Dans les pays industrialisés, cette maladie est un problème majeur de santé publique et constitue un défi thérapeutique et économique. Avec l'allongement de l'espérance de vie, le nombre de cas pourrait augmenter de près de 50 % d'ici vingt ans.

On distingue plusieurs stades de DMLA. Tous sont dus à une altération de la rétine. Au cours du vieillissement, il arrive que de petits signes précurseurs apparaissent, que l'on désigne sous le nom de maculopathie liée à l'âge. La DMLA est une évolution pathologique de celle-ci, où l'on distingue trois formes – dites précoce, intermédiaire et tardive – en fonction de l'évolution de la maladie. Dans les formes précoce et intermédiaire, la vision centrale est encore épargnée, contrairement aux formes tardives. On différencie aussi deux évolutions principales de la maladie: la

forme sèche et la forme humide. La forme sèche ou atrophique, d'évolution lente, est liée à un amincissement progressif de la rétine dû à la disparition des cellules qui la constituent. Ce type de DMLA est le plus fréquent. La forme humide, dite exsudative ou néovasculaire, est moins fréquente, mais évolue plus vite et risque d'entraîner une perte de la vision centrale à court terme si elle n'est pas traitée ou traitée trop tardivement.

L'âge, le tabac, le régime alimentaire (obésité abdominale) et les antécédents familiaux sont les principaux facteurs de risque de la DMLA. Mais d'autres facteurs sont aussi évoqués, tels que le sexe féminin, les iris clairs, ainsi que l'hypermétropie, les maladies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie.

Aujourd'hui, le besoin de trouver de nouvelles solutions thérapeutiques



pour cette maladie est impératif, en dépit des avancées spectaculaires ces dix dernières années, notamment pour les formes humides. Actuellement, le traitement de ces formes permet en effet de stabiliser au moins temporairement la vision chez 90 % des patients qui, jusqu'alors, étaient voués à une perte visuelle rapide. Néanmoins, ce traitement – des injections dans l'œil – est réalisé au prix de procédures lourdes pour les patients et coûteuses pour la société du fait du prix des produits injectés. Quant aux formes sèches, il n'existe encore aucun traitement efficace pour les enrayer. Mais de nouveaux espoirs sont apparus grâce d'une part à une meilleure compréhension des différentes formes de la maladie et, d'autre part, aux avancées en biologie, notamment en génétique, en immunologie et dans la recherche sur les cellules souches.

La rétine est l'organe sensible de la vision. Émergence du cerveau, cette mince membrane qui tapisse le fond du globe oculaire est le lieu où les messages lumineux reçus dans l'œil sont transformés en signaux nerveux que le cerveau interprète en images. C'est autour et dans la zone centrale de la rétine – la macula –, que la DMLA débute (voir l'encadré page 55). Plusieurs mécanismes interviennent dans son apparition.

### Les méfaits à long terme du stress oxydatif

Pour fonctionner normalement, nos yeux consomment beaucoup d'oxygène, ce qui entraîne la libération de radicaux libres, des molécules qui ont gagné ou perdu un électron. Ces molécules, instables, se stabilisent en captant ou cédant un électron

à une molécule de leur entourage, ce qui propage l'instabilité. Les tissus oculaires sont très exposés à ce phénomène, nommé stress oxydatif. Et lorsqu'ils sont produits en excès, les radicaux libres s'attaquent aux cellules rétinienne. Dans la DMLA, le rôle du stress oxydatif a été largement démontré. Pour réduire l'action des radicaux libres, notre organisme produit des antioxydants en plus de ceux que l'alimentation apporte. Mais avec l'âge et sous l'effet de certains facteurs environnementaux (tabac, UV, pollution), cette production diminue, ce qui augmente le stress oxydatif et l'altération associée des cellules de la rétine. Une augmentation de l'apport alimentaire d'antioxydants aiderait à compenser ce manque et à retarder l'apparition de la maladie.

Un autre mécanisme est lié au renouvellement des cellules photosensibles

de la rétine – les photorécepteurs – qui transforment l'énergie lumineuse reçue sur la rétine en un signal électrique envoyé au cerveau. Cette transformation est obtenue par un processus enzymatique complexe : le cycle visuel. La lumière stimule les photorécepteurs en modifiant l'état d'une molécule contenue dans ces cellules et provenant de la vitamine A, le rétinol 11-*cis*. Cela déclenche une cascade de réactions qui aboutit à l'activation des photorécepteurs, puis à celle des neurones associés, lesquels transmettent l'information *via* le nerf optique au cerveau. Ce mécanisme fait appel à plusieurs enzymes et à des protéines de transport situées dans les photorécepteurs, mais aussi dans la couche de cellules sur laquelle ils reposent, l'épithélium pigmentaire.

En effet, cette couche de cellules renouvelle en permanence l'extrémité des photorécepteurs : les cellules de l'épithélium pigmentaire phagocytent le bout des photorécepteurs et le dégradent. Diverses molécules issues de cette dégradation et nécessaires au cycle visuel sont alors recyclées et retournent aux photorécepteurs. Toutefois, des débris produits lors de ce renouvellement s'accumulent peu à peu dans l'épithélium pigmentaire, en particulier la lipofuscine, un pigment dérivé de la vitamine A.

L'accumulation de lipofuscine n'est pas propre à l'épithélium pigmentaire. Elle fait partie du vieillissement normal des cellules. C'est elle qui, par exemple, fait apparaître des taches brunes à la surface de la peau avec l'âge. Ainsi, tout au long de la vie, la transformation du rétinol 11-*cis*, nécessaire à la vision, s'accompagne d'une accumulation de lipofuscine dans l'épithélium pigmentaire. Or l'un de ses composants, l'A2-E, est particulièrement toxique pour les cellules, notamment à cause de sa photoréactivité, qui augmente le stress oxydatif.

Enfin, un défaut en oméga 3, notamment le DHA (acide docosahexaénoïque), contribuerait aussi à l'apparition de la maladie. Les oméga 3 sont des acides gras polyinsaturés jouant un rôle de structure au niveau de la rétine et de l'épithélium pigmentaire. Des études ont montré qu'une déficience en oméga 3 diminue la quantité de DHA dans la rétine, ce qui diminue l'efficacité du cycle visuel.

À long terme, l'ensemble de ces mécanismes, qu'ils soient liés au mode de vie ou à

un terrain génétique, entraîne peu à peu une désorganisation et un dysfonctionnement des cellules de l'épithélium pigmentaire qui conduit à des plages d'amincissement de celui-ci, avec une perte progressive des capacités de renouvellement des photorécepteurs et leur dégénérescence.

Les drusen sont le premier signe visible par examen du fond d'œil de dégénérescence des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire. Il s'agit de dépôts de matériel hyalin situés dans les couches profondes de la rétine. On parle alors de maculopathie liée à l'âge qui, peu à peu, va se compliquer et en général évoluer vers la forme sèche de la DMLA.

## Une croissance anarchique de vaisseaux

Dans certains cas, cependant, des vaisseaux anormaux – des néovaisseaux – se développent sous la rétine. Ils proviennent de la choroïde, un tissu de vaisseaux sanguins situé derrière l'épithélium pigmentaire et qui assure l'apport d'oxygène et de nutriments nécessaires au fonctionnement des photorécepteurs. Ces vaisseaux anormaux envahissent peu à peu l'arrière et l'avant de l'épithélium pigmentaire. Cette néovascularisation caractérise la forme humide de la DMLA.

L'apparition des néovaisseaux est due à une surproduction de facteurs de croissance des vaisseaux, des protéines qui orchestrent leur développement, notamment le VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire). Cette augmentation des facteurs de croissance vasculaires surviendrait en réponse à une inflammation ou à un manque d'oxygénation des tissus (une hypoxie) à cause de l'accumulation de débris entre la choroïde et les photorécepteurs. Ces néovaisseaux à parois très fragiles laissent diffuser du sérum ou du sang et, lorsqu'ils ne sont pas traités, entraînent une accumulation de liquide (un œdème) dans et sous la rétine, ainsi que des hémorragies plus ou moins importantes. À terme, les néovaisseaux induisent une cicatrice en regard de laquelle les photorécepteurs ont disparu.

En pratique, si vous percevez une déformation des lignes droites ou des taches sombres dans votre champ visuel, il faut consulter un ophtalmologiste rapidement (en moins de sept jours). On met facilement ces signes en évidence en regardant une grille (la grille d'Amsler), très utile pour

### L'ESSENTIEL

■ La DMLA est une maladie chronique et évolutive de la rétine qui touche une personne de plus de 65 ans sur trois.

■ Ces dix dernières années, des progrès considérables ont permis de ralentir la perte visuelle dans le cas de la forme dite humide de la maladie, mais aucun traitement n'existe pour la forme sèche.

■ De nouvelles pistes thérapeutiques sont en phase d'essai clinique dans les deux formes de la DMLA.

■ L'analyse des mutations sur certains gènes impliqués dans la maladie aiderait aussi à personnaliser le suivi.

© Sur mention contraire toutes les images sont des auteurs

surveiller, *via* leur apparition (ou disparition), l'évolution de la maladie. Le diagnostic se poursuit par imagerie de la rétine.

Les progrès réalisés ces dernières années dans ce domaine ont considérablement amélioré les capacités de diagnostic et de suivi des patients souffrant d'une DMLA. Des photographies du fond d'œil permettent de visualiser les anomalies telles que des dépôts sous-rétiniens, des zones d'atrophie rétinienne ou des hémorragies. La tomographie à cohérence optique (OCT), un procédé d'imagerie non invasif, est aussi devenue un outil indispensable pour mesurer et surveiller l'épaisseur de l'épithélium rétinien, et traquer les anomalies dans les différentes couches de la rétine (voir l'encadré page 57).

De plus, la visualisation directe des photorécepteurs est aujourd'hui possible grâce à l'optique adaptative, une technique dont le principe physique, emprunté aux télescopes, permet de corriger en temps réel les aberrations optiques intraoculaires. Cette imagerie offre une analyse très fine

## ■ LES AUTEURS



**Benjamin WOLFF** exerce au centre ophtalmologique Maison Rouge à Strasbourg.



© Olivier SKYPALA

**Martine MAUGET-FAYSSSE** est ophtalmologiste dans le service de José-Alain Sahel à la Fondation

ophtalmologique Rothschild, à Paris.



**José-Alain SAHEL** est directeur de l'Institut de la vision (UPMC/Inserm/CNRS) et chef de services

d'ophtalmologie au CHN0 des Quinze-Vingts et à la Fondation ophtalmologique Rothschild.

à l'échelle de la cellule (photorécepteurs, parois vasculaires) de la perte cellulaire au cours du vieillissement, mais présente l'inconvénient de n'explorer qu'une très petite partie du fond d'œil.

Enfin, on analyse de façon dynamique les vascularisations de la rétine et de la choroïde à l'aide de l'angiographie – l'imagerie par contraste de la circulation sanguine. Le contraste est obtenu en injectant des colorants (fluorescéine ou indocyanine) par voie intraveineuse. Grâce à l'angiographie, on détecte les néovaisseaux et on suit leur activité au cours du temps. La technique est invasive (elle nécessite une injection), mais une nouvelle génération de tomographie à cohérence optique, l'OCT-angiographie, est en train de supplanter l'angiographie classique. Elle permet d'observer et caractériser les vaisseaux rétiens et choroïdiens, et de suivre l'évolution des néovaisseaux sans avoir à injecter des produits de contraste.

Le diagnostic de la DMLA repose sur un faisceau d'arguments regroupant les

## DE L'ŒIL À LA RÉTINE

**T**apissant le fond de l'œil, la rétine est un tissu complexe constitué de différentes couches cellulaires. La partie la plus externe, exposée à la lumière incidente, contient les photorécepteurs – les cônes et les bâtonnets.

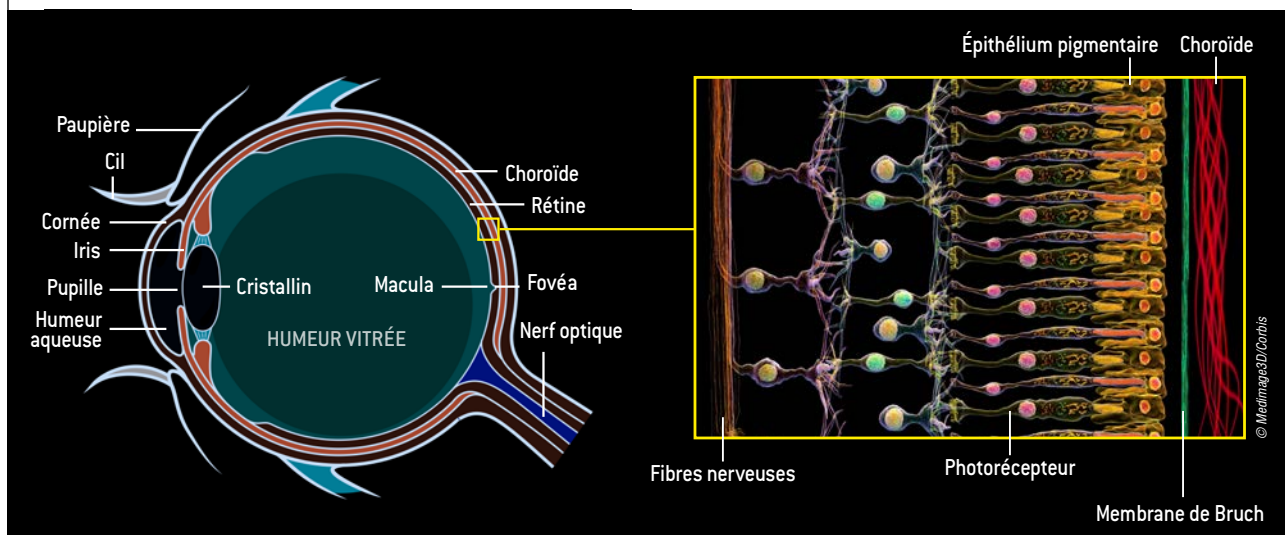
Ces cellules photosensibles transforment la lumière en un signal électrique envoyé au cerveau. Les cônes permettent de voir les détails des images et les couleurs. Les bâtonnets, eux, gèrent la vision nocturne. Les

photorécepteurs reposent sur une autre couche cellulaire, l'épithélium pigmentaire, qui adhère fortement à une membrane, la membrane de Bruch. L'épithélium pigmentaire renouvelle en permanence les photorécepteurs

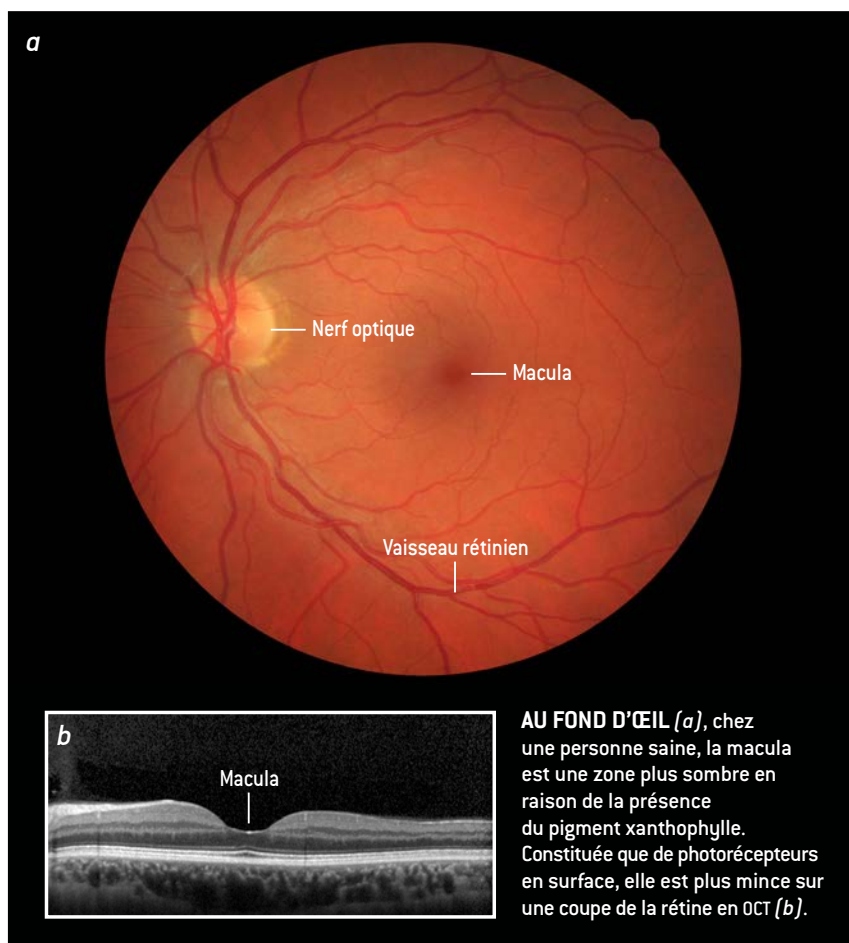
en phagocytant l'extrémité de ces cellules et en recyclant les éléments. Derrière la membrane de Bruch, un tissu de vaisseaux sanguins, la choroïde, assure l'apport d'oxygène et de nutriments nécessaires au fonctionnement des photorécepteurs.

La macula est la zone de la rétine située dans la partie centrale du fond de l'œil. On la nomme aussi « tache jaune », car elle contient un pigment, le

pigment xanthophylle (ou pigment jaune), qui joue un rôle protecteur contre les rayons lumineux toxiques. La macula contient principalement des cônes. Son centre, notamment – un creux, la fovéa, ne contenant que des cônes –, est l'endroit où la vision des détails est la plus précise. C'est en général dans et autour de cette zone centrale de la rétine, la plus exposée à la lumière, que la DMLA débute.



© MedImage3D/Corbis  
© shutterstock.com/Alexander\_P



signes fonctionnels (les symptômes ressentis) et les signes cliniques observés lors de l'examen du fond d'œil, l'OCT et l'angiographie rétinienne (voir l'encadré page 58).

## Un diagnostic précis de la forme de DMLA

Dans les formes débutantes, l'examen du fond d'œil est caractérisé par l'apparition de fins dépôts jaunâtres sous-rétiniens, les drusen, le plus souvent asymptomatiques ou peu symptomatiques. Néanmoins, les patients peuvent se plaindre d'éblouissement, de mauvaise vision des contrastes ou de besoin de plus de lumière pour lire (la lumière les éblouit, mais ils ne voient pas sans elle). L'OCT permet de visualiser les drusen et de les suivre régulièrement pour détecter une évolution vers un stade plus sévère.

La forme sèche de la DMLA se caractérise par des lésions d'amincissement de la rétine qui s'élargissent peu à peu et se joignent pour atteindre le centre de la

rétine. Au fond d'œil, ces zones d'atrophie apparaissent plus pâles que la rétine avoisinante. Dans les formes intermédiaires de DMLA, les zones d'atrophie n'atteignent pas la macula, contrairement aux formes tardives. L'OCT révèle la disparition des photorécepteurs de la macula. La forme sèche de la DMLA est responsable d'une baisse visuelle lente et progressive. En fonction de la zone de rétine atteinte, la perte visuelle est variable. Quand l'atrophie atteint le centre, des taches sombres apparaissent dans le champ visuel et le patient ne peut plus lire ni reconnaître les visages.

Dans la forme humide, la baisse visuelle est rapide et s'associe souvent à la perception d'une déformation des lignes droites ou de taches sombres au centre de la vision. Le fond d'œil met fréquemment en évidence la présence d'hémorragies sous la rétine. L'OCT identifie les altérations du tissu rétinien induites par les néovaisseaux. On détecte ainsi des soulèvements de l'épithélium pigmentaire ou la présence de liquide sous et à l'intérieur de la rétine. L'angiographie permet d'identifier avec certitude le néovaisseau. Il n'est pas rare, cependant, que les deux formes avancées de la DMLA, sèche et humide, coexistent.

## Une alimentation riche en antioxydants

À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement efficace contre les formes sèches de la DMLA. Les thérapies utilisées pour lutter contre l'atrophie rétinienne visent à protéger les photorécepteurs par l'apport d'antioxydants, d'oméga 3 et de pigments maculaires – la lutéine et la zéaxanthine. Les antioxydants diminuent le stress oxydatif de la rétine. Les pigments maculaires ont pour fonction de filtrer la lumière bleue, la plus toxique pour la rétine, et diminuent eux aussi considérablement le stress oxydatif. Une supplémentation avec 10 milligrammes de lutéine et 2 milligrammes de zéaxanthine par jour a ainsi été recommandée en 2013 en conclusion de l'étude clinique Areds 2, coordonnée par une équipe de l'Institut américain de l'œil. Poursuivant et confirmant l'étude Areds 1 achevée en 2001, cette étude a montré une réduction de 24 % de l'évolution de la maladie après une supplémentation en vitamines (vitamine C, vitamine E, zinc, cuivre, lutéine et zéaxanthine) fortement dosées.

**Forme humide : les traitements par injections intraoculaires permettent une stabilisation visuelle chez 90 à 95 % des patients**

Une alimentation riche et variée est donc recommandée (voir page 60), associée à la lutte contre l'obésité abdominale et le tabagisme, qui favorisent le stress oxydatif. Le port de verres teintés semble aussi utile pour protéger l'œil des rayons lumineux toxiques pour la rétine.

Les résultats sur la supplémentation en oméga 3 sont moins clairs. L'étude Areds 2 n'a pas détecté de ralentissement de la maladie associé à une telle supplémentation. Mais à l'inverse, l'étude française NAT 2 a montré un rôle plutôt favorable des oméga 3 en utilisant une formule d'oméga 3 différente de celle de l'étude américaine (le DHA au lieu de son précurseur, l'EPA, préconisé par l'étude Areds 2). Dans le doute, on recommande donc de manger du poisson, riche en oméga 3.

Il n'est en revanche pas nécessaire de donner une supplémentation aux patients atteints de formes débutantes ou très avancées. Seule une alimentation équilibrée est recommandée dans ces cas, associée à la lutte contre les autres facteurs de risque.

La prise en charge des formes humides de la DMLA a quant à elle été profondément modifiée depuis l'avènement des traitements bloquant l'action du facteur de croissance VEGF. Utilisées en France depuis 2006, les injections périodiques de molécules anti-VEGF à l'intérieur de l'œil, dans la cavité vitréenne, constituent aujourd'hui le traitement de première ligne des formes humides. Les anti-VEGF stoppent la croissance locale des néovaisseaux et réduisent les effets délétères induits au niveau de la rétine (œdème, fibrose et hémorragies). Dans certains cas, ils entraînent même une régression des petits néovaisseaux.

## Bloquer la formation des néovaisseaux

Deux anti-VEGF ont actuellement l'autorisation de mise sur le marché et sont remboursés par la Sécurité sociale: le ranibizumab (Lucentis®), un fragment d'anticorps qui bloque directement le facteur de croissance VEGF, et l'aflibercept (Eylea®), un récepteur synthétique de VEGF qui «leurre» le facteur de

croissance en le fixant puissamment et en l'empêchant ainsi d'atteindre son récepteur naturel dans les cellules.

Un autre anticorps bloquant le facteur VEGF et déjà largement prescrit en cancérologie, le bévaccizumab (Avastin®), est aussi utilisé en injection dans la DMLA humide. Le 25 juin 2015, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a établi la recommandation temporaire d'utilisation d'Avastin® dans les formes humides de la DMLA, avec des restrictions et seulement en milieu hospitalier. Et en septembre 2015, un arrêté ministériel a autorisé la prise en charge du médicament par l'Assurance maladie. Plusieurs études internationales (dont une française) ont montré que le bévaccizumab a une efficacité comparable à celle du ranibizumab.

Ces traitements par injections intra-oculaires permettent, avec des protocoles d'utilisation précis, un gain visuel chez 30 à 40% des patients et une stabilisation visuelle chez 90 à 95% des patients. Déterminés par l'ophtalmologiste pour neutraliser au mieux la production du facteur VEGF dans

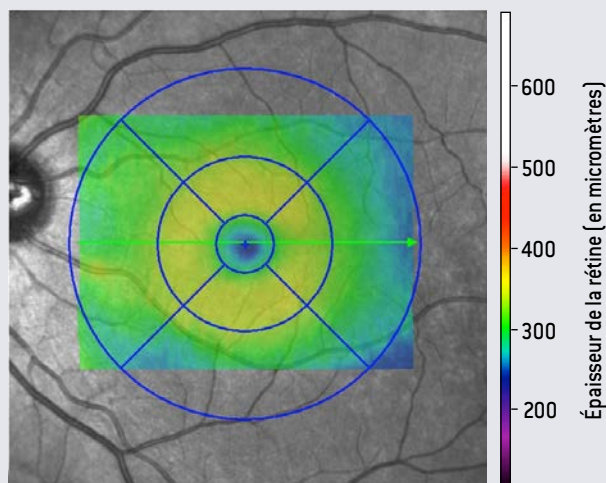
## Mesurer l'épaisseur de la rétine au micromètre près

**D**epuis quelques années, la tomographie à cohérence optique (OCT) permet de suivre de façon précise l'évolution de la DMLA en mesurant l'épaisseur de chaque couche qui constitue la rétine. L'OCT est un procédé d'imagerie très performant, non invasif et en temps réel, comparable dans son principe à l'imagerie ultrasonore, mais fondé sur la réflexion d'un faisceau laser infrarouge.

De par sa structure et sa composition, chaque couche de cellules réfléchit le faisceau laser incident d'une façon particulière et, grâce à ces propriétés optiques, on distingue les différentes couches et leur épaisseur en scannant la rétine sur sa profondeur. On analyse ainsi le tissu rétinien avec une résolution de l'ordre de 5 micromètres. Le faisceau lumineux traverse les couches de l'œil et le dispositif mesure le temps mis par l'écho lumineux pour traverser les tissus oculaires avant d'être réfléchi (voir la figure ci-contre). L'OCT fournit ainsi des images de très haute résolution en coupe

orthogonale (voir la figure b page ci-contre), permettant une approche de type histologique des différentes couches de la rétine, à partir desquelles on mesure et surveille l'épaisseur rétinienne. On suit ainsi les anomalies induites par le vieillissement avec une excellente reproductibilité. L'OCT est devenue un outil indispensable pour le diagnostic et le suivi des différentes formes de la DMLA.

Récemment, une nouvelle génération de tomographie à cohérence optique, l'OCT-angiographie (OCT-A), a révolutionné l'imagerie rétinienne. Cette technique permet d'observer les



**CARTOGRAPHIE** de la macula chez un sujet sain en tomographie à cohérence optique. Plus la couleur est bleue, plus l'épaisseur est faible.

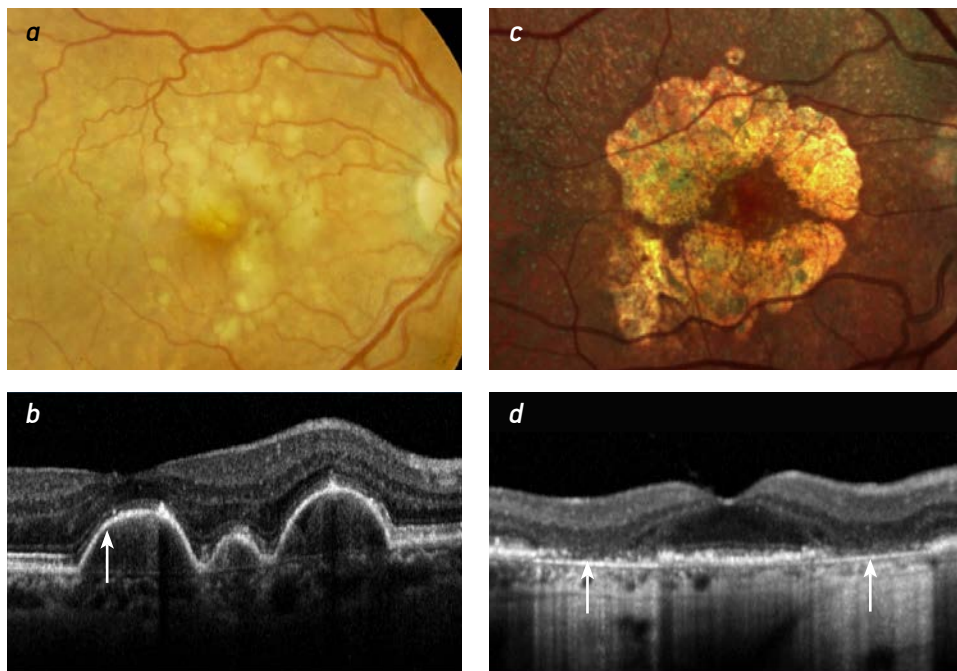
réseaux de vaisseaux sanguins de la rétine et de la choroïde sans avoir à injecter des produits de contraste. Fondée sur l'interférométrie dite speckle, elle détecte le flux dans les vaisseaux en comparant les motifs

d'interférences (les speckles) que produisent les éléments sanguins par rapport à l'environnement stable. L'OCT-angiographie permet de voir avec précision la présence de néovaisseaux et d'en suivre l'évolution.

## COMMENT ON DISTINGUE LES FORMES DE LA DMLA

Le diagnostic de la DMLA repose d'une part sur les symptômes ressentis et, d'autre part, sur divers signes observés lors de l'examen du fond d'œil et de son analyse par tomographie à cohérence optique (OCT), souvent

accompagnée d'une angiographie de la rétine. L'apparition de dépôts jaunâtres sous la rétine (*a*), les drusen, aussi visibles en OCT (*b*), caractérise la forme débutante de la DMLA. Dans la forme sèche, le fond d'œil et l'OCT révèlent



**AU DÉBUT DE LA MALADIE,** des dépôts apparaissent sous la rétine à l'examen au fond d'œil (*a*), visibles sous l'épithélium pigmentaire en OCT (*b*). Dans la forme sèche de la DMLA, la zone d'amincissement rétinien est plus pâle que le reste au fond d'œil (*c*) et l'OCT montre la perte des photorécepteurs (*d*, flèches). Dans la forme humide, l'angiographie met en évidence les néovaisseaux qui apparaissent peu à peu au cours de la séquence angiographique, quand le produit de contraste les pénètre (*e*, à 15 secondes, et *f*, à 4 minutes, flèche). L'OCT montre le soulèvement de l'épithélium pigmentaire (*g*, flèche bleue) et du liquide sous la rétine (flèche blanche).

l'œil, ces protocoles d'utilisation dérivent de vastes études cliniques, réalisées dans de nombreux pays. Les patients reçoivent en moyenne sept injections par an et par œil traité, mais ce nombre varie beaucoup d'un patient à l'autre. Les traitements sont longs, coûteux et soumis à des surveillances régulières et rapprochées.

### Des aides à la lecture

Moins spécifique et efficace, la thérapie photodynamique à la vertéporfine, qui fut le traitement de référence des formes humides de la DMLA de 2002 à 2007, conserve néanmoins une place pour la prise en charge de certaines formes réfractaires au traitement par anti-VEGF. Son principe repose sur l'injection intraveineuse d'un colorant photosensible qui, activé par une lumière d'une certaine longueur d'onde, entraîne une réaction photochimique dans la zone éclairée. Cette dernière y produit, en théorie, une occlusion des vaisseaux choroïdiens et une modification de leur perméabilité.

Il est à noter que l'opération de la cataracte chez les patients atteints de DMLA

n'a pas augmenté le risque d'évolution vers une forme sèche ou humide sur près de 1 000 yeux de patients de l'étude Areds 2.

Dans les formes humides et sèches très avancées avec perte quasi totale de la vision centrale, des équipements optiques fournissent une aide à la lecture, tels que des loupes autoéclairantes, des tablettes tactiles ou des téléagrandisseurs. Une rééducation dite basse vision – un entraînement à la vision excentrique – apprend aussi aux patients à se servir pour la lecture de leur vision périphérique, moins affectée. Les aides visuelles et les lunettes à protection latérale et à filtres sont d'ailleurs très utiles pour optimiser cette vision résiduelle.

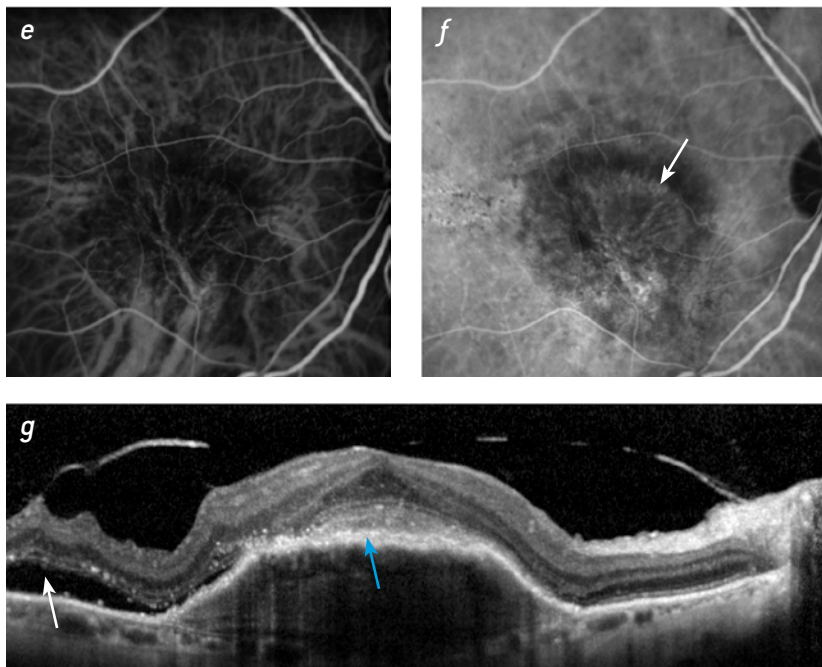
On le voit, malgré toutes les améliorations apportées ces dernières années, le traitement de la DMLA est encore loin d'être parfaitement satisfaisant. Mais les connaissances actuelles en génétique, en biologie moléculaire, en immunologie et en biochimie laissent entrevoir de nouvelles stratégies thérapeutiques, tant pour les formes humides que sèches de la DMLA.

Dans le cas des formes humides, on envisage des traitements adjuvants – des

traitements qui, associés à ceux bloquant la formation des néovaisseaux (l'angiogénèse), favoriseraient leur action au fil des différentes phases de l'angiogénèse. Plusieurs molécules très prometteuses sont à l'étude. En particulier, une molécule anti-PDGF est en essai clinique de phase III. Si l'essai est concluant, elle pourrait être mise sur le marché dans environ un an et demi.

La protéine PDGF est un facteur de croissance sécrété lors de la cicatrisation des néovaisseaux. Elle régule la formation de cellules – les péricytes – qui entourent les néovaisseaux et participent à leur stabilisation. Ce processus physiologique se produit dans tout l'organisme. Toutefois, les péricytes rendent les néovaisseaux moins sensibles aux traitements anti-VEGF. Or les traitements anti-VEGF prolongés induisent la production du facteur PDGF, ce qui diminue encore la sensibilité des néovaisseaux aux anti-VEGF. La molécule anti-PDGF vise à enlever ces péricytes pour rendre les néovaisseaux à nouveau sensibles aux anti-VEGF. Les études cliniques en cours ont montré une grande efficacité fonctionnelle de ce produit en association aux anti-VEGF.

les zones où l'épithélium pigmentaire s'est aminci (*c, d*). Dans la forme humide de la maladie, l'angiographie montre l'apparition de néovaisseaux (*e, f*) et l'OCT, le soulèvement de l'épithélium pigmentaire (*g*).



En revanche, l'irradiation par rayonnement ionisant de la zone néovasculaire, associée aux injections d'anti-VEGF, n'apporte pour l'instant aucun résultat fonctionnel favorable. Très utilisée dans les années 1990, cette technique avait été abandonnée en raison des complications importantes à moyen et long termes.

D'autres recherches sont en cours sur des anti-VEGF de plus haute affinité (DARPin, Conbercept, RTH258) qui permettraient de diminuer la fréquence des traitements. Des systèmes offrant une libération prolongée des médicaments, tels que des implants rechargeables ou biodégradables, sont aussi testés et réduiraient le nombre d'injections intravitréennes.

Enfin, quelques études portent sur des traitements qui ne nécessiteraient pas d'injection. Certaines sont menées sur des médicaments pris par voie orale, tel le X-82, un inhibiteur de tyrosine kinase qui bloque à la fois les facteurs de croissance PDGF et VEGF, ce qui lui confère un fort pouvoir anti-angiogénique. Une administration en gouttes est aussi testée avec une autre molécule, le

lactate de squalamine. Initialement isolée dans le foie et l'estomac d'un requin, la squalamine est un aminostérol ayant une activité antimicrobienne, antivirale, antifongique et antiangiogénique – elle inhibe divers facteurs de croissance des néovaisseaux, tels que le VEGF et le PDGF. La squalamine est notamment déjà utilisée en cancérologie pour son activité antiangiogénique.

## De nouvelles pistes contre la forme sèche

Concernant la forme sèche de la DMLA, de nouvelles molécules sont à l'étude pour éviter la formation des drusen et l'évolution vers l'atrophie. L'objectif est de ralentir ou stopper la perte des cellules visuelles centrales. Une cible envisagée est un ensemble de protéines circulant dans le sang, rassemblées sous le nom de « système du complément » et impliquées dans l'inflammation.

Des études ont montré que le système du complément intervient dans la genèse de la DMLA. De fait, les différents mécanismes entraînant le vieillissement de la rétine conduisent à une réaction inflammatoire qui accélère la dégénérescence des photorécepteurs. Le complément contribue à cette étape en amplifiant la réaction inflammatoire. L'inhibition de certains éléments du complément (la fraction C5 et le facteur D) semble ralentir chez certains patients la progression des zones d'atrophie rétinienne. Des essais cliniques de phases I/II, voire III, sont en cours sur les premiers traitements visant à inhiber le système du complément.

Une autre piste en plein essor est la recherche sur les greffes de cellules souches et d'épithélium pigmentaire. Leur efficacité n'a pas encore été prouvée dans la DMLA, mais plusieurs résultats sont prometteurs. Depuis une dizaine d'années en effet, on sait reprogrammer des cellules somatiques (non reproductrices) prélevées chez

l'homme (des cellules de la peau, par exemple) en cellules souches dites pluripotentes induites, c'est-à-dire capables de se spécialiser en certains types cellulaires, et de déclencher leur différenciation en cellules de l'épithélium pigmentaire et en précurseurs des cellules de la rétine. En poussant, ces nouvelles cellules s'organisent en des tissus comparables à ceux de la rétine. Elles pourraient ainsi être utilisées à l'avenir sous forme de greffe autologue (les cellules seraient

**Une piste en plein essor est la recherche sur les greffes de cellules souches et d'épithélium pigmentaire**

## Que manger pour prévenir la DMLA ?

En prévention de la DMLA, on recommande une alimentation équilibrée, associée à la lutte contre d'autres facteurs de risque tels que le tabagisme, le cholestérol et l'hypertension artérielle. L'alimentation équilibrée à la fois prévient l'obésité abdominale, un facteur de risque important de la maladie, et fournit à

l'organisme trois familles de molécules protégeant contre la DMLA : les pigments maculaires, qui filtrent la lumière bleue, toxique pour les cellules, les oméga 3, qui interviennent dans la structure de la rétine, et les antioxydants, qui diminuent le stress oxydatif de la rétine. Voici quelques aliments qui en contiennent.

### Les pigments maculaires



Chou frisé et vert  
Épinards  
Courge  
Brocoli  
Maïs  
Œufs

Lutéine et  
zéaxanthine

### Les oméga 3



Fruits à coques  
(noix, noisettes)  
Huile de colza  
Huile de pépin de raisin  
Huile de noix  
Huile de lin  
Huile de soja

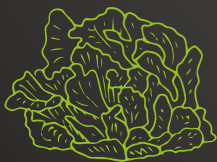
Origine  
végétale



Poissons gras  
(thon, espadon,  
maquereau, sardine,  
anchois)  
Fruits de mer  
Œufs (de poules nourries  
en plein air ou avec  
des graines de lin)

Origine  
animale

### Les antioxydants



Noix  
Germe de blé  
Olives (huiles végétales)  
Grains de céréale  
Laitue...

Vitamine E



Huîtres  
Cresson  
Céréales complètes  
Champignons  
Oignon  
Jaune d'œuf  
Noix  
Brocoli  
Hareng

Zinc



Agrumes  
Baies  
Chou  
Pommes de terre  
Légumes frais  
Tomate  
Acérola  
Kiwi  
Cassis...

Vitamine C



Raisin  
Mûres  
Cacahuètes

Resvératrol

## L'injection intravitréenne

**A**ctuellement, les formes humides de la DMLA, dues à une croissance anarchique de néovaisseaux dans la rétine, sont traitées par injections périodiques de produits dits antiangiogéniques, bloquant la croissance des vaisseaux (l'angiogénèse).

Le traitement se fait sous anesthésie locale de l'œil, en ambulatoire, par injection directe dans le vitré toutes les quatre à douze semaines selon les contrôles, pendant de nombreux mois ou années. Ce traitement présente un risque d'entraîner certaines complications,

dont la plus redoutée est l'infection endoculaire. L'injection nécessite donc des conditions d'asepsie rigoureuses et un contrôle rapide du patient doit être possible si besoin.

Avant l'injection, l'œil est ainsi lavé à la Bétadine®. Puis, après l'injection, l'œil

est éventuellement traité avec un collyre antibiotique ou antiseptique. Les complications susceptibles de survenir sont en général bénignes : des sensations de grains de sable sont relativement fréquentes, ainsi que des hémorragies sous la conjonctive ou l'apparition de bulles de gaz, qui disparaissent au bout de quelques jours. Dans de très rares cas, l'injection conduit à des complications graves, telles qu'une infection, un décollement de rétine ou une occlusion artérielle.

produites à partir de cellules somatiques du patient) pour traiter des maladies dégénératives de la rétine, notamment la DMLA. Plusieurs équipes dans le monde travaillent sur ce projet, notamment celle d'Olivier Goureau à l'Institut de la vision à Paris, qui a récemment développé un protocole simple pour produire de telles cellules.

Les premiers essais d'implants de cellules souches sont en cours. En 2015, Steven Schwartz, de l'université de Californie à Berkeley, et ses collègues ont montré, dans un essai clinique de phase I/II chez 18 patients, qu'à moyen terme un implant sous-rétinien de cellules souches d'origine embryonnaire survit et ne conduit pas à une prolifération anarchique ou à une activité biologique. Il faudra cependant encore de longues études avant de pouvoir appliquer cette technique dans la pratique courante.

D'autres approches, telles les stratégies de neuroprotection, visent à enrayer l'évolution de la dégénérescence rétinienne en interférant avec le cycle visuel afin de limiter l'accumulation de déchets toxiques (A2-E, lipofuscine) dans l'épithélium pigmentaire. Ces approches pourraient être associées à celles visant à restaurer la fonction visuelle. Les implants rétiens – des implants électroniques reliés à une caméra numérique – pourraient aussi devenir un traitement prometteur de la DMLA. Actuellement réservés à certaines dégénérescences rétinienues héréditaires (rétinopathies pigmentaires), ils n'offrent pas encore une vision centrale suffisante pour être plus avantageux que la vision périphérique conservée par les

patients atteints de DMLA. Une augmentation de la résolution des images obtenues avec ces implants devrait permettre d'utiliser cette technologie dans le futur. La possibilité d'implanter une prothèse rétinienne dans des formes sèches avancées est au cœur d'intenses efforts de recherche et développement.

## Des gènes de susceptibilité

La DMLA est une maladie chronique dont la prise en charge devrait s'améliorer encore, qu'il s'agisse des formes humides ou sèches de la maladie. Un des enjeux de cette prise en charge sera sans aucun doute la génétique. On sait aujourd'hui que des mutations sur plusieurs gènes codant des protéines de l'immunité (plus précisément des protéines du système du complément) sont des facteurs de risque de développer la maladie. Ces facteurs génétiques seraient en outre susceptibles d'aggraver le pronostic de la maladie. Ainsi, des mutations sur le gène *ARMS2* augmenteraient de deux à dix fois le risque de survenue d'une DMLA chez les personnes porteuses. Et chez un même individu, la présence de variants à risque sur trois gènes du complément (*CFH*, *ARMS2*/*HTRA1* et *C2*) multiplierait par 250 le risque de développer une DMLA par rapport à l'absence de variant à risque sur ces trois gènes. Au contraire, les individus porteurs de certains variants d'un même gène (la forme *apoE4* du gène de la protéine ApoE) auraient un risque deux à trois fois moins élevé de développer une DMLA.

L'analyse des gènes de susceptibilité renseignerait donc sur la sévérité de la maladie et aiderait à mettre en place le rythme de surveillance et les mesures de prévention de la DMLA. Le traitement des formes avancées serait aussi personnalisé avec un protocole de suivi et de traitement propre à chaque patient. Cela réduirait les coûts liés à la prise en charge de la maladie tout en améliorant le pronostic visuel des patients. La réalisation des tests génétiques n'est cependant pas encore aboutie. Les gènes impliqués dans la DMLA ne sont pas tous connus et leur analyse n'est encore possible que dans certains laboratoires. En attendant cette nouvelle ère de la lutte contre la DMLA, l'alimentation, la rééducation basse vision et les équipements optiques doivent garder une place de première importance dans la prise en charge des personnes atteintes. ■

### ■ BIBLIOGRAPHIE

I. Taskintuna *et al.*, Update on clinical trials in dry age-related macular degeneration, *Middle East Afr. J. Ophthalmol.*, vol. 23, pp. 13-26, 2016.

A. Agarwal *et al.*, Management of neovascular age-related macular degeneration : A review on landmark randomized controlled trials, *Middle East Afr. J. Ophthalmol.*, vol. 23, pp. 27-37, 2016.

R. Velez Montoya *et al.*, Current knowledge and trends in age-related macular degeneration : Genetics, epidemiology and prevention, *Retina*, vol. 34, pp. 423-441, 2014.

E. Y. Chew *et al.*, Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial, *JAMA*, vol. 309, 2005-2015, 2013.

# L'Amazonie, une terre promise pour

Stéphen Rostain

Sanctuaires de pierre, routes de 40 mètres de large, cités perchées sur d'imposants tertres de coquillages... De récentes fouilles révèlent le passé et la longue et riche histoire des Amazoniens, totalement méconnue jusqu'à ce jour.

## L'ESSENTIEL

- L'Amazonie passe depuis longtemps aux yeux des Européens pour une forêt native difficilement habitable.
- En réalité, cette immense région est une mosaïque de paysages différents, ce qui explique son extrême biodiversité.
- Or l'archéologie révèle que la diversité culturelle de l'Amazonie a été à la mesure de cette diversité biologique.
- L'Amazonie apparaît ainsi de plus en plus comme un immense paysage culturel, siège de très nombreuses innovations dont nous profitons sans les savoir amazoniennes.

**DES ENFANTS AMAZONIENS** contemplant un « trésor » de fragments de poteries archéologiques récupérés dans les environs de leur village du moyen Amazone.