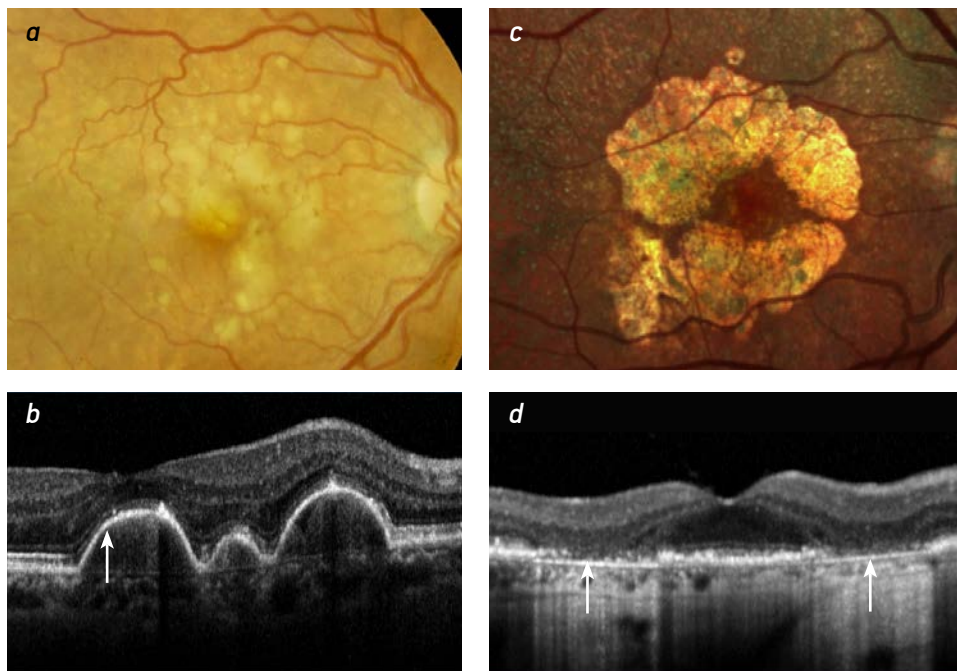


COMMENT ON DISTINGUE LES FORMES DE LA DMLA

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.

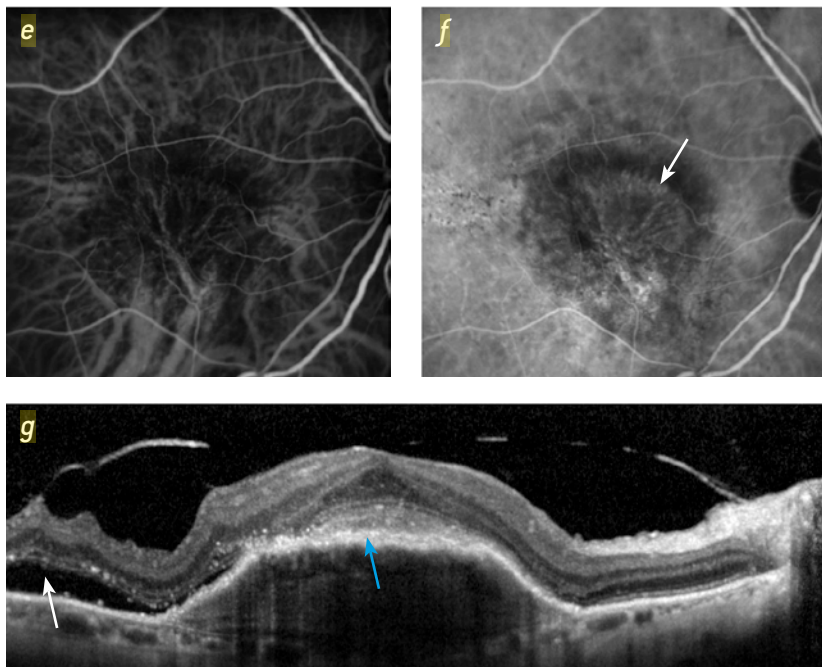
On le voit, malgré toutes les améliorations apportées ces dernières années, le traitement de la DMLA est encore loin d'être parfaitement satisfaisant. Mais les connaissances actuelles en génétique, en biologie moléculaire, en immunologie et en biochimie laissent entrevoir de nouvelles stratégies thérapeutiques,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