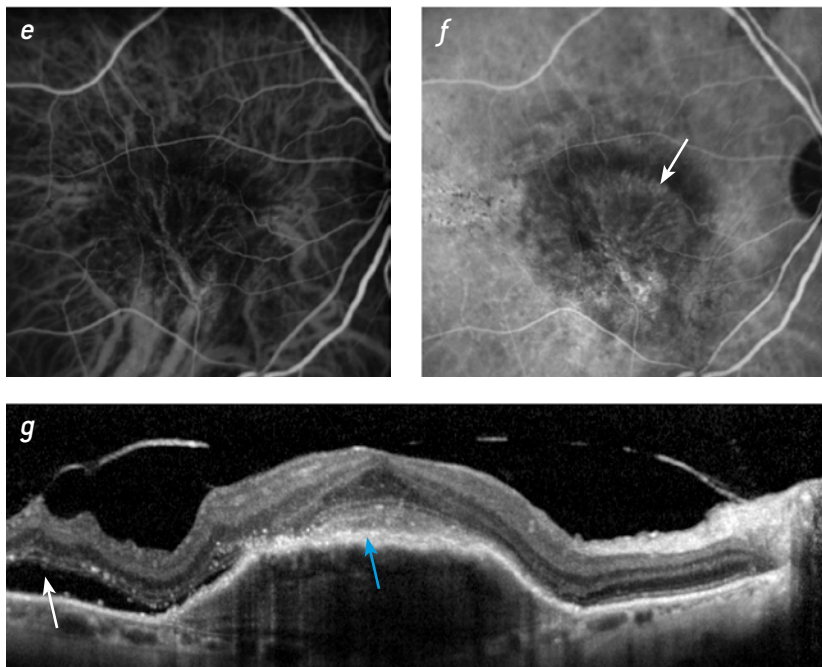


les zones où l'épithélium pigmentaire s'est aminci (*c, d*). Dans la forme humide de la maladie, l'angiographie montre l'apparition de néovaisseaux (*e, f*) et l'OCT, le soulèvement de l'épithélium pigmentaire (*g*).



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



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

Actuellement, 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.