Journal de la Société de Biologie, 195 (2), 115-118 (2001)

Nouvelles thérapeutiques dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

Gisèle Soubrane, Dagmar Kuhn, Hassiba Oubraham, Maddalena Quaranta, Gabriel Coscas

Clinique Ophtalmologique Universitaire de Créteil, Université Paris-XII, 40, avenue de Verdun, 94010 Créteil

Reçu le 8 décembre 2000

RÉSUMÉ

La dégénérescence maculaire liée à l'âge a une séquence évolutive identifiée depuis les précurseurs (les drusen) jusqu'aux complications atrophiques ou néovasculaires. La néovascularisation choroïdienne bénéficie actuellement de nombreuses avancées thérapeutiques.

Si la photocoagulation destructive basée sur l'angiographie à la fluorescéine a démontré depuis 20 ans son efficacité sur la néovascularisation choroïdienne, l'angiographie en vert d'indocyanine pourrait permettre l'extension de ses indications. Très récemment, la photothérapie dynamique a démontré son utilité dans la stabilisation de la vision à 2 ans des patients présentant des néovaisseaux à prédominance bien définie.

D'autres approches thérapeutiques se sont développées qu'il s'agisse d'approches par d'autres techniques de photocoagulation ou par chirurgie. Jusqu'à ce jour, aucune n'a démontré son efficacité bien qu'elles suscitent des espoirs justifiés.

Les approches futures reposent sur les avancées de la recherche tant sur l'étiopathogénie de l'affection que sur l'angiogenèse, imposant une interaction efficace de toutes les branches de la recherche.

Enfin, les traitements palliatifs seront une étape indispensable avant d'obtenir une prévention efficace.

SUMMARY Recent therapies for age-related macular degeneration

Age-related macular degeneration has a natural progression from the precursors (the drusen) towards atrophic or neovascular complications. Choroidal neovascularization is undoubtedly the aspect of the disease that beneficiates most from new therapeutical approaches.

Destructive photocoagulation based on fluorescein angiography has demonstrated since 20 years its efficiency on choroidal neovascularization. The same approach based on indocyanine green (ICG) angiography would increase the number of patients available to therapy. Very recently photodynamic therapy has demonstrated its efficiency to stabilize visual acuity at least at two years in patients with choroidal new vessels predominantly well defined.

Other treatment developments are considered, such as refinement of photocoagulation techniques or of surgery. Until now, none has demonstrated its efficiency although they raise justified hopes.

The future approaches rely upon the progress of the research both in physiopathology of the disease and on the angiogenic process requering a constant interaction with all thematics of research.

Finally, palliative treatments will be required before heading up to a preventive treatment.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge a une définition clinique imprécise car il s'agit d'un ensemble de lésions de la région maculaire, dégénératives (non inflammatoires) acquises, survenant après l'âge de 50 ans qui évolue vers une perte de la vision centrale (Klaver, 1998). Elle se caractérise par des lésions de l'épithélium pigmentaire et/ou de la rétine sensorielle sans que l'on puisse identifier actuellement la couche cellulaire initialement atteinte. La seule définition précise dont on dispose est une définition histologique. Ainsi, la DMLA se caractérise par un dépôt laminaire basal, qui est le marqueur de la maladie (Sarks, 1976). Le dépôt laminaire basal se dépose entre l'épithélium pigmentaire et au sein de la membrane de Bruch mais aussi entre les cellules épithéliales. Progressivement, l'accumulation de dépôt laminaire et linéaire basal va conduire aux premiers signes cliniques de la maladie, les **précurseurs** qui font le lit des complications ultérieures atrophiques et néovasculaires.

Les précurseurs sont les **drusen**, qui se manifestent lors de l'examen ophtalmologique par des zones rondes,

jaunâtres, un peu saillantes, profondes, situées sous la rétine neuro-sensorielle (Coscas, 1996). On peut aussi observer des migrations pigmentaires qui proviennent de la mort de cellules épithéliales. La caractérisation clinique des drusen n'est pas suffisante. Une classification basée sur leur fluorescence après injection intraveineuse de fluorescéine et de vert d'indocyanine (Soubrane, 1995) permet de préciser le risque d'apparition des complications. Ainsi, certains sont très hyperfluorescents aux temps précoces des deux types d'angiographie, mais aussi aux temps tardifs de l'angiographie à la fluorescéine ; leur évolution insidieuse peut s'effectuer vers **la forme atrophique** de DMLA pour laquelle nous ne disposons actuellement d'aucune approche thérapeutique. D'autres présentent une fluorescence nettement moins intense, voire une hypofluorescence (Arnold, 1997) ; ces derniers étant plus à risque de complication néovasculaire.

En effet, la menace majeure est la **complication néovasculaire,** c'est-à-dire la survenue de néovaisseaux d'origine choroïdienne qui vont traverser l'épithélium pigmentaire, proliférer sous et dans la rétine sensorielle. Dans la mesure où ces néovaisseaux ne sont pas étanches, le sérum, le sang et les exsudats profonds lipidiques vont pouvoir s'accumuler au sein de et sous la rétine sensorielle entraînant une symptomatologie bruyante, parfois brutale : baisse d'acuité visuelle, métamorphopsies (déformation des lignes droites), micropsies, xanthopsies (troubles de la vision des couleurs) et scotome central ou paracentral.

Ces néovaisseaux sont **toujours** situés à proximité immédiate de la zone de meilleure vision, la macula ou même en son centre, la fovea. Ils constituent une réelle menace pour la vision centrale par leur extension inéluctable. L'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine les authentifie. Des vaisseaux nourriciers centraux traversant la membrane de Bruch se résolvent en des rameaux qui s'anastomosent en une arcade néovasculaire périphérique (Gass, 1967). Cette arcade néovasculaire périphérique est le site de prolifération des cellules endothéliales de la choriocapillaire. A partir de cette arcade les néovaisseaux s'étendent, prolifèrent mais aussi diffusent et saignent.

Cette prolifération néovasculaire est actuellement la cible d'approches thérapeutiques aussi spécifiques que possible.

TRAITEMENTS ACQUIS

L'approche thérapeutique qui a démontré, depuis plus de 20 ans, son efficacité est la **photocoagulation au laser**. Cette photocoagulation est directement dirigée sur les néovaisseaux mais détruit en même temps la rétine neuro-sensorielle sus-jacente. Sur la base de l'angiographie à la fluorescéine, cette photocoagulation permet la préservation de la vision centrale à long terme (5 ans) chez environ 15 % des patients qui présentent une complication néovasculaire.

Sur la base de l'angiographie au vert d'indocyanine ou **ICG**, l'identification de néovaisseaux peu ou mal visibles en angiographie à la fluorescéine (Bressler, 1998 ; Soubrane, 1990) permet de délimiter le lacis vasculaire au temps précoce alors qu'au temps tardif survient la coloration du tissu glial de soutien (Yannuzzi, 1992 ; Soubrane, 1995).

La photocoagulation peut être dirigée sur la membrane néovasculaire mise en évidence et obtenir une cicatrice mais, là aussi, elle s'accompagne d'une destruction des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire.

Une autre approche thérapeutique a récemment démontré son efficacité, la **thérapie photodynamique** (TAP, 1999). Cette thérapeutique s'effectue en deux temps : la perfusion en 10 minutes d'un photosensibilisant (la Verteporfine) va être suivie d'une activation par une lumière de longueur d'onde spécifique, adaptée au maximum d'absorption du photosensibilisant. Une réaction photochimique induit la production de radicaux libres qui, par interaction avec les membranes des cellules endothéliales de la choriocapillaire, va entraîner une activation plaquettaire et une thrombose secondaire des néovaisseaux. La Verteporfine est un photosensibilisant lipophile (d'autres sont hydrophiles) encapsulée dans les liposomes. Ce complexe se lie aux récepteurs des LDL, qui sont plus abondamment exprimés sur les cellules endothéliales qui viennent de proliférer. Les cellules endothéliales des néovaisseaux choroïdiens internalisent donc davantage de photosensibilisant que les cellules endothéliales normales (Kramer, 1996). Ce photosensibilisant n'a pas de toxicité générale chez l'Homme, en dehors d'une photosensibilisation cutanée de 48 heures.

Quinze jours après la réalisation d'une séance de photothérapie dynamique, l'angiographie à la fluorescéine (sur laquelle les indications de traitement sont basées), objective la non perfusion des néovaisseaux choroïdiens. De plus, l'ensemble de la zone de traitement est hypofluorescente, correspondant probablement à une occlusion transitoire de la choriocapillaire. Néanmoins, un mois après l'application, la choriocapillaire est reperméabilisée mais il en est habituellement de même pour tout ou partie des néovaisseaux (Schmidt-Erfurth, 1998). Des applications itératives de thérapie photodynamique sont donc nécessaires (en deux ans, le nombre moyen en est de 5). Mais l'étude internationale de 609 yeux suivis pendant deux ans a démontré une différence statistiquement significative sur la stabilisation de l'acuité visuelle entre les yeux traités et les non traités.

Cependant, la photocoagulation, tout comme la thérapie photodynamique, ne permettent pas d'améliorer l'acuité visuelle mais de la stabiliser et sont sans action sur le ou les mécanismes étiologiques.

TRAITEMENTS À L'ÉTUDE

La **thermothérapie transpupillaire** (appelée communément laser "froid" parce que l'élévation de température est limitée et contrôlée) qui est une irradiation par

lumière laser moins intense et peut-être plus sélective, n'a pas démontré son efficacité et seules des études parcellaires font état, peut-être de façon justifiée, de son efficacité (Reichel, 1999).

La **chirurgie d'exérèse** des néovaisseaux n'obtient pas de résultats fonctionnels satisfaisants dans la dégénérescence maculaire (Thomas, 1994 ; SSTT, 2000). La **translocation** consiste à provoquer artificiellement un décollement de rétine par injection de liquide sous la rétine sensorielle, l'épithélium pigmentaire restant en place. Parallèlement, la sclère est raccourcie dans son diamètre antéro-postérieur par un pli suturé. La rétine qui auparavant tapissait toute la paroi du globe va être redondante. Ainsi, par glissement, les néovaisseaux solidaires de l'épithélium pigmentaire vont rester en place, mais la zone maculaire située dans la neuro-rétine, est déplacée. Il est ensuite aisé de photocoaguler au laser ces néovaisseaux situés alors à distance de la nouvelle macula et de tenter de préserver la vision centrale. Cette approche est séduisante (De Juan, 1999) et peut donner des résultats intéressants mais en l'absence d'évaluation sur un grand nombre de patients, la comparaison avec les autres méthodes n'est qu'aléatoire.

Néanmoins, la victoire est souvent transitoire. Les néovaisseaux sont en effet une complication de la DMLA et toutes les thérapeutiques actuelles sont sans action sur les altérations initiales de la maladie. Des reprises évolutives sont fréquentes.

APPROCHES ENVISAGÉES

Toutes les étapes de **l'angiogenèse** peuvent constituer des cibles thérapeutiques possibles (Soubrane et Bressler, 2000). Ainsi, une action sur *les facteurs de croissance* qui sont pratiquement tous exprimés dans les néovaisseaux expérimentaux induits par photocoagulation mais aussi dans les prélèvements chirurgicaux ou les pièces histologiques humaines (bFGF, FGF1 et FGF2) pourrait inhiber la prolifération des cellules endothéliales. Dans cet axe, la seule tentative actuelle est l'utilisation des anticorps anti-VEGF en injection intravitréenne ou sous-ténonienne qui serait moins iatrogène et plus spécifique.

Les divers constituants de la *matrice extra-cellulaire*, éléments indispensables à la migration des cellules endothéliales, pourraient être modulés. En effet, les membranes néovasculaires humaines expriment des métalloprotéinases, 2 au sein de la membrane et 9 à la face externe de la membrane. Actuellement, des inhibiteurs de ces métalloprotéinases sont en cours de synthèse permettant d'envisager une inhibition sélective de la migration des cellules endothéliales. De même, les intégrines $\alpha 5\ \beta 3$ et les $\alpha 5\ \beta 5$ sont indispensables à l'adhésion cellulaire. Ces glycoprotéines ont été mises en évidence dans le modèle expérimental mais aussi dans les pièces humaines de DMLA. L'utilisation d'un inhibiteur de ces intégrines pourrait inhiber la migration des cellules endothéliales. Cette voie est actuellement l'objet de mise au point des composés les plus adaptés à une utilisation humaine.

Les glucocorticoïdes peuvent inhiber la poursuite de la prolifération des cellules endothéliales dans les modèles expérimentaux. Ces composés administrés par voie sous-ténonienne sont l'objet d'évaluations préliminaires chez l'Homme.

Enfin, l'angiostatine, inhibiteur puissant de l'angiogenèse, pourrait être extrêmement intéressant. Actuellement les études n'ont été effectuées que sur les modèles expérimentaux.

Une autre approche possible est celle de **greffe** épithéliale, qu'il s'agisse d'épithélium pigmentaire rétinien (Algevere, 1997) ou irien (Lappas, 2000). Ces greffes permettent la survie des photorécepteurs chez l'animal. Chez l'Homme, probablement en raison de leur réalisation à un stade tardif de la maladie, du moins actuellement, les résultats fonctionnels en sont peu favorables. Au stade des complications de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, l'épithélium pigmentaire mais aussi les photorécepteurs sont détruits. Aussi l'association de greffes de photorécepteurs ou de cellules à potentiel de transdifférenciation pourrait constituer une approche intéressante. L'identification de possibles facteurs trophiques qui permettraient la survie des photorécepteurs est une voie de recherche active (Mohand-Said, 1998).

Dans le cadre des **traitements palliatifs**, c'est-à-dire chez les patients qui ont perdu leur vision centrale et présentent un scotome central (c'est-à-dire une tache noire au milieu de leur vision), l'utilisation d'implants (comme pour l'intervention de cataracte) qui contiennent un télescope miniaturisé ou de lunettes équipées d'une caméra miniaturisée qui transmettraient les images à des microphotodiodes implantées sous ou sur la rétine neurale viable, permettrait de transmettre les messages visuels à l'aire occipitale. Cette approche a déjà été utilisée chez des patients de façon transitoire et limitée au bloc opératoire (Humayun, 1999 ; Zrenner, 1997) pour une durée limitée. La perception de lettres, même de grande taille, constitue un espoir fabuleux pour tous nos patients, inaccessibles à une autre thérapeutique.

Bien entendu, une **approche préventive** serait préférable mais idéale : l'amélioration du métabolisme de l'épithélium pigmentaire et/ou des photorécepteurs (selon le site initial responsable), pourrait permettre la survie de la vision centrale. Dans cette perspective, l'an prochain, les résultats d'une étude sur les effets au long cours de supplémentations "vitaminiques" pourraient nous fournir l'espoir tant attendu (AREDS, 2000).

Ainsi, depuis 1982 année de l'annonce de l'efficacité de la photocoagulation au laser, vingt ans d'efforts et de recherches intensives ont été nécessaires pour qu'une alternative thérapeutique, la photothérapie dynamique, soit disponible pour la forme la plus dévastatrice de la DMLA. Si cette innovation est un progrès majeur dans cette affection inéluctablement bilatéralisée, la nécessité de thérapeutiques actives à un stade précoce de la maladie ou encore mieux préventives sont l'une des principales préoccupations de multiples équipes de recherche dans le monde industrialisé.

BIBLIOGRAPHIE

Algvere PV., Berglin L., Gouras P., Sheng Y., Kopp ED., Transplantation of RPE in age-related macular degeneration : observations in disciform lesions and dry RPE atrophy. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1997, *235*, 149-158.

The Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS) : a clinical trial of zinc and antioxidants. AREDS study report no. 2. J. *Nutr.*, 2000, *130*, 1516S-1519S.

Arnold J., Quaranta M., Soubrane G., Sarks J.-P., Coscas G., Indocyanine green angiography of drusen. *Am. J. Ophthalmol.*, 1997, *124*, 344-356.

Bressler NM., Frost LA., Bressler SB., Murphy R.P., Fine SL., Natural course of poorly defined choroidal neovascularization with macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.*, 1988, *106*, 1537-1542.

Coscas G., Glaser B., Green WR., Marshall J., Ryan S., Soubrane G., Dégénérescences maculaires liées à l'âge. Paris : Masson, 1996, 1-491.

De Juan E., Vander J.-F., Effective macular translocation without scleral imbrication. *Am. J. Ophthalmol.*, 1999, *128*, 380-382.

Gass J.-D., Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. III : senile disciform macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.*, 1967, *63*, 617-644.

Humayun MS., De Juan EJ., Weiland J.-D., *et al.*, Pattern electrical stimulation of the human retina. *Vis. Res.*, 1999, *39*, 2569-2576.

Klaver C., Wolf SRC., Vingerling J.-R. Hofman A., De Jong PTVM., Age-specific prevalence and causes of blind cressance visual impairment in an older population. *Arch. Ophthalmol.*, 1998, *16*, 653-658.

Kramer M., Miller JN., Michaud N., Moulton RS., Hasan T., Flotte TJ., Gragoudas ES., Liposomal benzoporphyrin derivative verteporfin photodynamic therapy. Selective treatment of choroidal neovascularization in monkeys. *Ophthalmology*, 1996, *103*, 427-438.

Lappas A., Weinberger AWA., Foerster AMH., Kube T., Rezai KA., Kirchhof B., Iris pigment epithelial cell translocation in exudative age-related macular degeneration. A pilot study in patients. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2000, *238*, 631-641.

Mohand-Said S., Deudon-Combe A., Hicks D. *et al.*, Normal retina releases a diffusible factor stimulating cone survival in the retinal degeneration mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, *95*, 8357-8362.

Reichel E., Berrocal AM., Ip M., Kroll AJ., Desai V., Duker J.-S., Puliafito CA., Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1999, *106*, 1908-1914.

Sarks SH., Ageing and degeneration in the macular region : a clinico-pathological study. *Br. J. Ophthalmol.*, 1976, *60*, 324-341.

Schmidt-Erfurth U., Miller J., Sickenberg M., Bunse A., Laqua H., Gragoudas E., Zografos L., Birngruber R., VanderBergh H., Strong A., Manjuris U., Esadui M., Lane AM., Piguet B., Bressler NM., Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization : clinical and angiographic examples. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1998, *236*, 365-374.

Soubrane G., Affections acquises de l'épithélium pigmentaire rétinien. Fuery-Lamy ed. Marseille, 1995, pp. 384.

Soubrane G., Bressler NM., Treatment of subfoveal choroidal neovascularization in AMD : forms on clinical application of verteporfin (Visudyne) photodynamic therapy — a perspective article. *Br. J. Ophthalmol.*, 2000, in press.

Soubrane G., Coscas G., Français C., Koenig F., Occult subretinal new vessels in age-related macular degeneration. Natural history and early laser treatment. *Ophthalmology*, 1990, *97*, 649-657.

SSTP. Submacular Surgery Trials Pilot Study Investigators. Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration : I. ophthalmic outcomes submacular surgery trials pilot study report number 1[2]. *Am. J. Ophthalmol.*, 2000, *130*, 387-407.

Thomas MA., Dickinson J.-D., Melberg NS., Ibanez HE., Dhaliwal RS., Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology*, 1994, *101*, 1384-1396.

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. *Arch. Ophthalmol.*, 1999, *117*, 1329-1345.

Yannuzzi LA., Slakter J.-S., Sorenson JA., Guyer DR., Orlock DA., Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. *Retina*, 1992, *12*, 191-223.

Zrenner E., Miliczek KD., Gabel VP., *et al.*, The development of subretinal microphotodiodes for replacement of degenerated photoreceptors. *Ophthalmic. Res.*, 1997, *29*, 269-280.