

QUESTIONS FLASH

DMLA : nouvelles avancées

prolonger indéfiniment les injections mensuelles.

Conclusion

L'examen de contrôle après l'administration d'une dose de charge d'anti-VEGF est un moment essentiel dans la prise en charge d'un néovaisseau choroïdien du sujet âgé. La persistance de signes exsudatifs (hémorragies, liquide sous- et/ou intrarétinien) impose de reconsidérer le diagnostic initial et d'écarter les diagnostics différentiels (CRSC, pseudo-vitelliforme, DEP non néovascularisé). Si le néovaisseau est confirmé, le traitement et le suivi devront être adaptés au type de néovaisseau identifié afin de limiter ses conséquences pour l'acuité visuelle du patient.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Quelles perspectives pour le patient atteint de DMLA sèche ?

C. FRANÇAIS

Centre d'Ophthalmologie, PARIS.

La DMLA atrophique ou sèche aboutit à la perte irréversible des photorécepteurs, associée à la destruction des cellules de l'EP et à la disparition de la choriocapillaire. La forme évoluée est l'atrophie géographique avec la perte définitive de la vision centrale. Cette atrophie géographique survient chez environ 15 % des patients présentant une DMLA "intermédiaire"; ce pourcentage est comparable à celui de survenue de la DMLA exsudative dans une population de plus de 50 ans, avec une durée moyenne

d'évolution variant de 2,5 ans à 5-6 ans lorsque les zones d'hypopigmentation sont présentes [1].

Diagnostic et évaluation

L'apparition des nouvelles technologies d'imagerie permet une amélioration du diagnostic et de l'extension des lésions. Le diagnostic a été longtemps basé sur le cliché en couleur, puis sont apparus les clichés en autofluorescence bleue, et enfin l'autofluorescence des SLO ophtalmoscopes qui objective également les zones d'hyperautofluorescence associées. Le type de cette hyperfluorescence est un facteur d'évolutivité : la vitesse d'extension de l'atrophie est liée à l'aspect de l'autofluorescence [2].

Enfin, l'OCT-SD permet d'analyser finement toutes les couches rétinienne en mettant en évidence leur disparition, leurs modifications, la présence de dépôts en bordure des zones d'atrophie. Les OCT-SD visualisent également les drusen toujours associés à ces zones d'atrophie comme les pseudo-drusen réticulés, déjà objectivés sur les clichés en infrarouge et en autofluorescence [3]. Il a permis de détecter la présence de "ghost" drusen en bordure de l'atrophie, comme signe d'extension.

L'atteinte de la choriocapillaire peut maintenant être appréciée par l'OCT-angiographie par segmentation, en visualisant la rareté des capillaires. Cette imagerie multimodale va servir de référence pour apprécier les résultats des études cliniques dans le traitement de la DMLA atrophique

Stratégies thérapeutiques émergentes

Actuellement, il n'y a aucun traitement. Les recherches thérapeutiques, basées sur la physiopathologie – dans l'espoir de ralentir la progression de l'atrophie

– sont ciblées sur la préservation ou la restauration des cellules de l'EP ou des photorécepteurs tout en maintenant un flux correct dans la choriocapillaire, en réduisant l'accumulation des β -amyloïdes dans la membrane basale et le stress oxydatif, évitant les dépôts de toxine et diminuant l'inflammation [4].

Plusieurs études sont en cours pour évaluer l'efficacité dans le ralentissement de la progression de l'atrophie.

1. Neuroprotection

Elle aurait pour but de diminuer la perte des photorécepteurs et réduire l'apoptose.

Le **brimonidine tartrate** est un implant intravitréen injecté tous les 4 mois. Une nouvelle phase 2b est en cours d'enrôlement (étude BEACON, Allergan).

2. Augmenter les échanges avec le choroïde

Les **dépôts d'amyloïdes- β** , retrouvés dans les drusen et dans la maladie d'Alzheimer. L'étude par injection intraveineuse **GSK933776**, inhibiteur de la séquence N-terminal de l'amyloïde- β , pourrait réduire leur accumulation dans la membrane basale de l'EP, et restaurer les échanges avec la choroïde

3. Les stratégies bloquant la voie alternative du complément

>>> **Inhiber la formation C5 en C5a et C5b réduirait l'inflammation et la production des MAC** (*Membrane attack complex*). Après l'absence de résultats significatifs de l'éculizumab et du LFG316, une nouvelle étude clinique phase II/III : **Zimura®** (*pegylated aptamer* anti-C5 en intravitréen) est mise actuellement en place en France.

>>> **L'action des anti-C3 inhiberait les trois voies majeures de l'activation du complément. Le lampalizumab** (Roche) anti-facteur D, inhibiteur sélectif, bloque

la cascade C3-C3a,C3b. Les études de phase 3 (CHROMA, SPECTRIC) évaluant la relation entre un nucléotide spécifique (CFI), associé à la GA et son évolution ainsi que la réponse au lampalizumab, sont en cours d'inclusion en France concernant les patient présentant une DMLA atrophique bilatérale.

4. Les thérapies cellulaires

Le but est de remplacer les cellules de l'EP ou les photorécepteurs déficients par des greffes de cellules embryonnaires. De nombreuses études de phase I/II sont en cours d'inclusion. Une bonne tolérance est constatée à ce jour, sans formation de tumeur ni réaction immunitaire [5].

[Conclusion

Après de longues années sans traitement, de nombreuses études cliniques concernant le traitement de la DMLA atrophique sont en cours et sont proposées aux patients français. L'efficacité de ces molécules est analysée sur l'évolution de l'atrophie grâce aux progrès techniques de l'imagerie.

Bibliographie

1. FERRIS FL III *et al.* Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2013;120:844-851.
2. FLECKENSTEIN M *et al.* FAM Study Group. Concordance of disease progression in bilateral geographic atrophy due to AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:637-642.
3. SPAIDE RF. Outer retinal atrophy after regression of subretinal drusenoid deposits as a newly recognized form of late age-related macular degeneration. *Retina*, 2013;33:1800-1808.
4. HOLZ FG *et al.* Geographic Atrophy: clinical features and Potential Therapeutic Approaches. *Ophthalmology*, 2014;121:1079-1091.
5. SCHWARTZ SD *et al.* Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet*, 2012;379:713-720.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Quels facteurs pronostiques dans la DMLA exsudative ?

S. MREJEN

Centre hospitalier national d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, PARIS.

Une nette disparité dans l'efficacité des traitements par anti-VEGF dans la DMLA exsudative a été mise en évidence, et 10 à 15 % de patients présentent une dégradation visuelle malgré un traitement mensuel.

L'identification de facteurs pronostiques permet d'individualiser la stratégie thérapeutique.

1. Facteurs génétiques

Les études évaluant les facteurs pronostiques génétiques retrouvent des résultats contradictoires, mais il ne semble pas y avoir d'association pharmacogénétique forte.

2. Facteurs cliniques

>>> **L'âge élevé** est de moins bon pronostic.

>>> **Un retard d'initiation du traitement par anti-VEGF** résulte en une baisse d'acuité visuelle finale irréversible.

>>> **L'acuité visuelle initiale et à 3 mois** sont fortement corrélées à l'acuité visuelle finale, et sont inversement corrélées au gain visuel.

3. Marqueurs d'imagerie

>>> **Angiographie à la fluorescéine** : la grande taille du néovaisseau est de mauvais pronostic. Les néovaisseaux classiques sont de moins bon pronostic que les néovaisseaux occultes.

>>> **Autofluorescence** : la présence d'atrophie géographique est de mauvais pronostic, même extrafovéolaire.

>>> **OCT-SD** : l'épaisseur rétinienne totale a été corrélée au pronostic visuel, mais la localisation des signes exsudatifs selon les compartiments rétinien est plus pertinente. La présence de DSR ne semble pas de mauvais pronostic, alors que l'œdème intrarétinien l'est. La présence d'un DEP n'est de mauvais pronostic que s'il est associé à un œdème rétinien.

>>> **Imagerie multimodale** : en combinant l'angiographie à la fluorescéine à l'OCT-SD, les néovaisseaux de type 1 (sous-épithéliaux) développent significativement moins d'atrophie que ceux de type 2 (sous-rétiniens), type 3 (anastomoses rétinocoroïdiennes) ou mixtes, et apparaissent de meilleur pronostic visuel.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Quelles différences entre DMLA et vasculopathie polypôïdale choroïdienne ?

M. SROUR, O. SEMOUN, SY COHEN, E. SOUIED

Centre hospitalier intercommunal de Créteil, CRÉTEIL.

La vasculopathie polypôïdale choroïdienne (VPC) a été décrite pour la première fois par Yannuzzi en 1982 [1], et se distingue des autres néovaisseaux choroïdiens (NVC) de la DMLA. Elle est caractérisée par des dilatations polypôïdales et la présence