

Dégénérescence maculaire liée à l'âge

Qu'est-ce que la dégénérescence maculaire liée à l'âge?

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une pathologie oculaire caractérisée par la formation et le développement de nouveaux vaisseaux sanguins ("néovaisseaux") sous la rétine. Il s'agit d'une maladie dégénérative de la macula (petite zone située au centre de la rétine), qui prive le tissu rétinien sensitif de ses apports en oxygène et en nutriments. Ceci a pour conséquence une détérioration de la vision centrale. La sévérité de la DMLA est extrêmement variable: dans les cas les plus sévères, la maladie induit une perte totale de la vision centrale interdisant au patient de lire ou de conduire un véhicule. Heureusement, la dégénérescence maculaire n'entraîne pas de cécité totale car elle ne touche pas la vision périphérique. Il existe deux formes cliniques de DMLA: la forme exsudative (forme néovasculaire, dénommée forme "humide" en langage courant) et la forme atrophique (forme non néovasculaire, dénommée forme "sèche" en langage courant). Dans 85 % des cas, les patients développent la forme atrophique. La forme exsudative est responsable d'une atteinte plus sévère de la vision centrale.

En fonction du type de néovascularisation, la DMLA exsudative se subdivise elle-même en trois formes: DMLA à prédominance classique (plus de 50 % de néovaisseaux de type classique), DMLA exclusivement occulte (tous les néovaisseaux sont occultes) et DMLA minimalement classique (moins de 50 % de néovaisseaux de type classique). Ces types de DMLA se manifestent lorsqu'il y a formation de néovaisseaux destinés à améliorer l'irrigation sanguine du tissu rétinien en manque d'oxygène. Ces néovaisseaux sont cependant très fragiles et se rompent aisément, entraînant hémorragies et lésions des tissus adjacents. La DMLA exsudative est à l'origine de la majorité des cas sévères de baisse de l'acuité visuelle. Le diagnostic repose sur l'ophtalmoscopie indirecte (ou à image inversée), l'examen à la lampe à fente (ou biomicroscope) et la photographie du fond d'œil afin d'établir la présence d'une DMLA et sa forme. Deux outils diagnostiques essentiels ont fait une apparition plus récente: la grille d'Amsler et l'angiographie du fond d'œil (fluorescéinique et/ou en infrarouge au vert d'indocyanine).

Qui est atteint de dégénérescence maculaire liée à l'âge?

Différents facteurs peuvent être à l'origine de la DMLA. La génétique, l'âge, l'alimentation, le tabagisme et l'exposition au rayonnement solaire peuvent tous jouer un rôle. La DMLA est la principale cause de perte de la vision dans les pays développés chez les personnes âgées de 50 ans et plus. Sa prévalence augmente avec l'âge. Aux Etats-Unis, environ 15 millions de personnes sont atteintes de DMLA, ce nombre étant estimé à 20 millions en Europe.

Des chercheurs ont récemment déclaré avoir identifié des changements dans les variations des séquences d'acides aminés chez cinq membres de la famille des gènes de la

La dégénérescence maculaire liée à l'âge est une maladie de l'œil qui affecte sérieusement la vision des personnes âgées. La recherche de l'industrie pharmaceutique a déjà permis la mise au point de traitements innovants contre cette maladie. Les recherches en cours pourraient dans le futur déboucher sur des améliorations thérapeutiques.



fibuline. Des mutations du gène de la fibuline 5 ont été découvertes chez 1,7 % des patients atteints de DMLA. Ils ont également observé chez ces patients de nombreuses variations d'autres gènes de la fibuline et la conservation, au cours de l'évolution, des résidus modifiés semble indiquer que certaines de ces variations pourraient également être impliquées dans la DMLA.

Quels sont les traitements existants?

Il n'existe pas de traitement éprouvé pour la DMLA atrophique. Par le passé, chez certains patients atteints de DMLA exsudative dûment sélectionnés, la photocoagulation au laser s'est avérée efficace pour obturer les néovaisseaux perméables ou hémorragiques. Malheureusement, la photocoagulation au laser ne redonne pas la vision perdue, par contre elle peut prévenir une nouvelle dégradation de la vision restante. Ces dernières années, la photothérapie dynamique (ou PTD), technique anticancéreuse appliquée à l'ophtalmologie, a fait la preuve de son efficacité en bloquant le développement anormal des néovaisseaux chez des patients atteints de DMLA exsudative. Cette technique de traitement par laser utilise un colorant photosensibilisant administré par perfusion intraveineuse 15 minutes avant le traitement au laser de l'œil atteint. Après activation par un laser diode non thermique à une longueur d'ondes spécifique (689 nm), la molécule (c'est-à-dire le colorant) entame un processus chimique qui détruit les néovaisseaux anormaux en développement sous la macula sans altérer les vaisseaux sanguins normaux.

Depuis fin 2004, un nouvel antiangiogène est commercialisé aux États-Unis. En septembre 2004, il a également été autorisé dans l'Union européenne dans le traitement de la DMLA exsudative. Le mécanisme d'action de cette nouvelle molécule consiste à inhiber la prolifération sous-maculaire des néovaisseaux. Il s'agit d'un aptamère pégylé antagoniste spécifique du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

qui, après s'être lié à ce facteur de croissance, en inhibe l'action. Le VEGF est une protéine qui joue un rôle important dans le développement de la néovascularisation (ou angiogenèse) et augmente la perméabilité vasculaire – deux des processus-clés de la DMLA exsudative. Cet anti-VEGF peut également être administré concomitamment avec la PTD.

Ce nouveau médicament est injecté directement dans l'œil du patient. La voie intraoculaire peut être source de problèmes, les patients pouvant la juger désagréable, voire insupportable. C'est pourquoi des brochures d'information sur les risques d'infection oculaire et le suivi postthérapeutique nécessaire sont mises à la disposition des médecins et des patients. Il est préconisé un contrôle par téléphone de l'état du patient trois jours après l'acte et une visite chez

l'ophtalmologue après une semaine. En outre, une surveillance et un suivi à long terme s'imposent en raison de l'éventualité d'effets cardiovasculaires imputables à l'inhibition du VEGF.

Quels sont les traitements en développement?

Nous disposons des résultats des études de phase II et III de deux autres molécules en développement dans le cadre du traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. La première est un fragment d'anticorps monoclonal pour traitement antiangiogénique intraoculaire et fait l'objet d'essais de phase III. La deuxième stratégie consiste en un traitement moins invasif car administré par voie injectable (non intraoculaire). Pendant la durée de l'étude, il a été pratiqué quatre injections hebdomadaires, sans autre traitement d'entretien. Cette molécule est aujourd'hui testée dans le cadre de la phase II et fera ultérieurement l'objet d'études d'optimisation posologique (ou de recherche de dose), avec traitement d'entretien et/ou en association avec la PTD. Le mode d'action des deux substances consiste à prévenir le développement de



La vision d'un patient atteint de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

néovaisseaux sous-rétiniens. Les essais cliniques devant se poursuivre pendant encore au moins une année pour démontrer la conservation ou l'amélioration de la vision après instauration du traitement, la mise sur le marché de ces nouveaux médicaments n'est pas prévue avant 2007.

Il existe un autre médicament expérimental proposé dans le traitement de la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge conçu pour être délivré en arrière de l'œil, via une sonde à demeure incurvée à bout mousse. Cette stratégie évite l'introduction d'une aiguille dans le globe oculaire et prévient ainsi les risques éventuels d'infection intraoculaire et de décollement de la rétine. Toutefois, une fuite du médicament à travers l'incision pratiquée dans la conjonctive est possible.

En 2004, deux groupes de recherche ont annoncé le début d'un essai de phase I portant sur un anti-VEGF par voie intraveineuse chez des patients atteints de DMLA humide. Les études précliniques ont montré que la molécule inhibe le développement de la néovascularisation, qu'elle soit administrée par voie intraveineuse ou directement dans l'œil.

Une autre molécule, le SnET2, pour PTD utilisant un laser émettant un rayonnement lumineux de longueur d'onde plus courte (664 nm) fait aujourd'hui l'objet d'une évaluation prioritaire aux États-Unis. Une autre étude évalue la tolérance et l'efficacité d'un implant stéroïdien dans la prévention ou le ralentissement de la perte d'acuité visuelle chez des patients non candidats à la PTD.



La recherche s'attache également à développer de nouvelles techniques de délivrance des médicaments. Les chercheurs concentrent toute leur attention sur des plateformes de technologies de délivrance intraoculaire de médicaments à libération contrôlée et biodégradables. Ils sont convaincus que des systèmes de délivrance biodégradables constituerait une méthode plus efficace pour "cibler" les médicaments sur la face postérieure de l'œil. Les autres aspects positifs de ce type d'implants résident dans le fait qu'ils peuvent être insérés à l'aide d'une aiguille de taille relativement réduite sous anesthésie locale et qu'en outre leurs faibles dimensions limiteront les traumatismes pour l'œil. Cette technologie est caractérisée par sa polyvalence car elle permet de concevoir des durées de délivrance différentes et l'administration d'une grande variété de molécules.

Quelles sont les perspectives à plus long terme?

Les recherches menées actuellement sur les effets de la protéine TIMP-3 (inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase 3) pourraient aboutir au développement de nouveaux médicaments pour la prise en charge de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. La TIMP-3 se lie au récepteur du VEGF-2 et bloque la fixation du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, prévenant ainsi l'activation du récepteur et, de ce fait, le développement excessif de néovaisseaux. D'autres molécules inhibant efficacement la métalloprotéinase pourraient également être indiquées dans le traitement de la DMLA.

Ces dernières années, la technique de régulation de l'expression des gènes dite "gene silencing", l'ARN interférence, a suscité un intérêt considérable. Découverte pour la première fois en 1998, elle constitue un processus cellulaire par le biais duquel les cellules inactivent certains gènes en régulant l'expression; toutefois, les chercheurs devront surmonter les difficultés liées au mode de délivrance et à la stabilité. Deux groupes de chercheurs travaillant sur un programme d'ARN interférence explorent aujourd'hui la possibilité d'inactiver les gènes codant le VEGF dans la DMLA. Les premiers résultats sont attendus en 2005. Une fois validée, cette nouvelle approche ouvrira des perspectives pour la mise au point de nouveaux médicaments.

MISE EN GARDE

L'EFPIA a tenté tout ce qui peut être raisonnablement attendu afin d'assurer que l'information fournie dans ce PDF soit correcte et à jour. Cependant, l'EFPIA ne peut garantir que l'information est complète ou exacte à tout moment. Vous devez consulter votre médecin ou une personne qualifiée au sujet de tout problème spécifique touchant votre santé. L'information contenue dans ce PDF, réunie sous le titre "Des médicaments au service de l'humanité" est mise à disposition pour autant qu'aucun élément (y compris les photos) n'en soit reproduit ou extrait sans l'autorisation de la Fédération européenne d'Associations et d'Industries pharmaceutiques (EFPIA). Ni les fiches ni les photos ne peuvent, en aucun cas, être utilisées dans le cadre de ou en relation avec des activités commerciales et/ou promotionnelles.

Comité de rédaction: Dr. Robert Geursen (Rédacteur en Chef), Peter Heer, Bill Kirkness, Philippe Loewenstein, Steve Mees, Dr. Jean-Marie Muschart, Marie-Claire Pickaert (Coordinatrice).

Credits photos: ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loeckx, Damian Foundation, Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis; Design & Production: Megaluna+Triumviraat