

LES TRAITEMENTS ANTI-ANGIOGÉNIQUES DE LA DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE (DMLA)

E. DUCHATEAU (1), J-M. RAKIC (2)

RÉSUMÉ : La forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge est provoquée par le développement de néovaisseaux choroïdiens sous la rétine qui induisent rapidement une évolution péjorative vers la cécité légale sans traitement approprié. Contrairement à la forme dite atrophique de la maladie où il n'y a pas de traitement, les avancées dans la compréhension des mécanismes de l'angiogenèse oculaire et tumorale ont amené au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour la forme associée à la présence de néovaisseaux. Cette revue nous permet de résumer les observations cliniques les plus récentes obtenues avec les traitements inhibant la voie du VEGF.

MOTS-CLÉS : *Dégénérescence maculaire – VEGF – Angiogenèse – Ranibizumab*

INTRODUCTION

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale pathologie responsable de cécité légale (acuité visuelle inférieure à 1/10) au sein des populations vieillissantes du monde occidental (1). Ses formes initiales, caractérisées par l'apparition des dépôts (drusens) au niveau de la membrane de Bruch et/ou des remaniements de l'épithélium pigmentaire, ont des répercussions fonctionnelles modérées (Fig. 1). A l'inverse, les stades avancés, qu'ils soient atrophiques ou exsudatifs c'est-à-dire associés à l'apparition de néovaisseaux choroïdiens sous la rétine, s'accompagnent d'une baisse sévère et parfois rapide (quelques semaines pour la plupart des stades exsudatifs) de l'acuité visuelle (Fig. 2). L'endothélium des capillaires nouvellement formés n'est pas étanche, ce qui provoque un œdème et des hémorragies qui désorganisent l'ultrastructure de la rétine neurosensorielle. Sans traitement, celle-ci sera détruite irréversiblement par la prolifération néovasculaire qui va envahir toute la région centrale du pôle postérieur, puis évoluer vers la formation d'un tissu cicatriciel fibreux s'accompagnant, au niveau fonctionnel, d'un scotome central absolu. Le but de cette revue est de familiariser le lecteur avec les nouvelles thérapeutiques bientôt disponibles pour le traitement de la DMLA exsudative (encore appelée «DMLA humide» ou «DMLA néovasculaire»).

TRAITEMENTS PAR LASER

Le rayonnement laser a été employé en ophtalmologie depuis des années dans de multiples

UPDATE IN THE TREATMENT OF NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

SUMMARY : The exudative form of age-related macular degeneration (AMD) characterized by the development of choroidal neovascularization (CNV) under the retina is the most aggressive form of the disease leading rapidly to legal blindness without appropriate therapy. In contrast to the more frequent atrophic form where therapeutic options are limited, recent advances in the mechanisms of ocular angiogenesis following better understanding of the role of neovascularization in the growth of tumors have lead to the development of attractive new strategies for neovascular AMD. This review will summarize most salient observations from recent clinical data obtained with anti-VEGF therapy.

KEYWORDS : *Macular degeneration – VEGF – Angiogenesis – Ranibizumab*

indications (traitement de la cataracte secondaire, prévention de la crise de glaucome à angle fermé, photocoagulation des rétinopathies diabétiques). En cas de DMLA exsudative, une photocoagulation au laser argon permet de brûler (réaction thermique) la membrane néovasculaire sous rétinienne. Toutefois, suite à son caractère peu sélectif, l'application du laser s'accompagne invariablement d'une destruction de la couche de photorécepteurs situés à proximité immédiate des néovaisseaux. Ceci est acceptable lorsque la réaction néovasculaire est située à distance de la région maculaire, mais cela ne concerne qu'une infime minorité des patients. Bien qu'une étude randomisée datant d'une vingtaine d'année eût démontré, à l'époque, que ce traitement était statistiquement meilleur à long terme que l'abstention, la perspective de voir le patient perdre immédiatement toute acuité visuelle résiduelle après l'application du laser conventionnel a très fort limité l'usage de ce dernier (2). Dans la plupart des cas, l'ophtalmologiste était contraint d'avouer son impuissance et suggérait au patient de revenir pour contrôle dans quelques mois ou de consulter un centre (palliatif) de basse vision.

Au début des années 2000, la photothérapie à la vertéporfine (Visudyne®) a été introduite en Belgique et remboursée par les organismes assureurs dans certaines indications précises. Le principe de la photothérapie repose sur l'activation par un rayonnement laser d'une substance photosensible (la vertéporfine) se fixant préférentiellement sur les cellules endothéliales de capillaires néoformés (3). L'activation de la molécule induit *in fine* une coagulation intravasculaire locale. L'utilisation de cette technique

(1) Résident spécialiste, (2) Chargé de Cours, Service d'ophtalmologie, CHU Sart-Tilman, Liège.

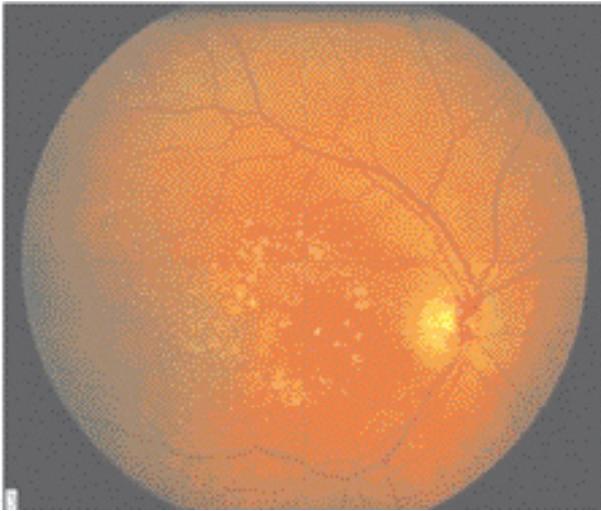


Figure 1 : DMLA sèche. Aspect typique du fond d'œil avec présence de remaniements atrophiques et de dépôts jaunâtres (drusens) sous l'épithélium pigmentaire de la région maculaire.

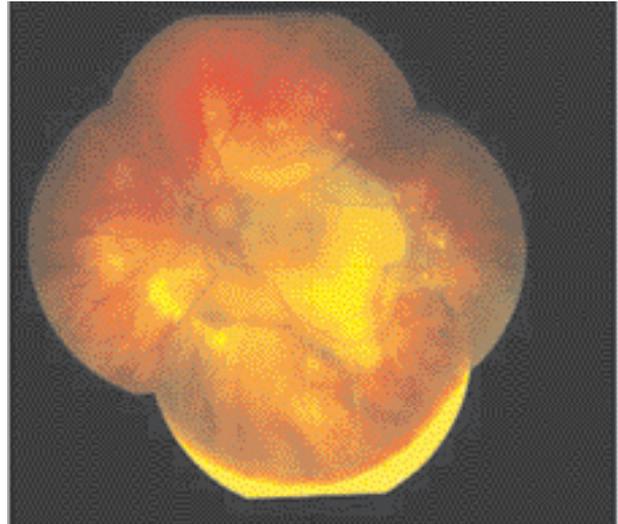


Figure 2 : DMLA exsudative avancée. Montage effectué à partir de plusieurs clichés du fond d'œil montrant l'extension des dégâts par une membrane néovasculaire sur tout le pôle postérieur (l'acuité visuelle de ce patient est limitée aux mouvements de la main).

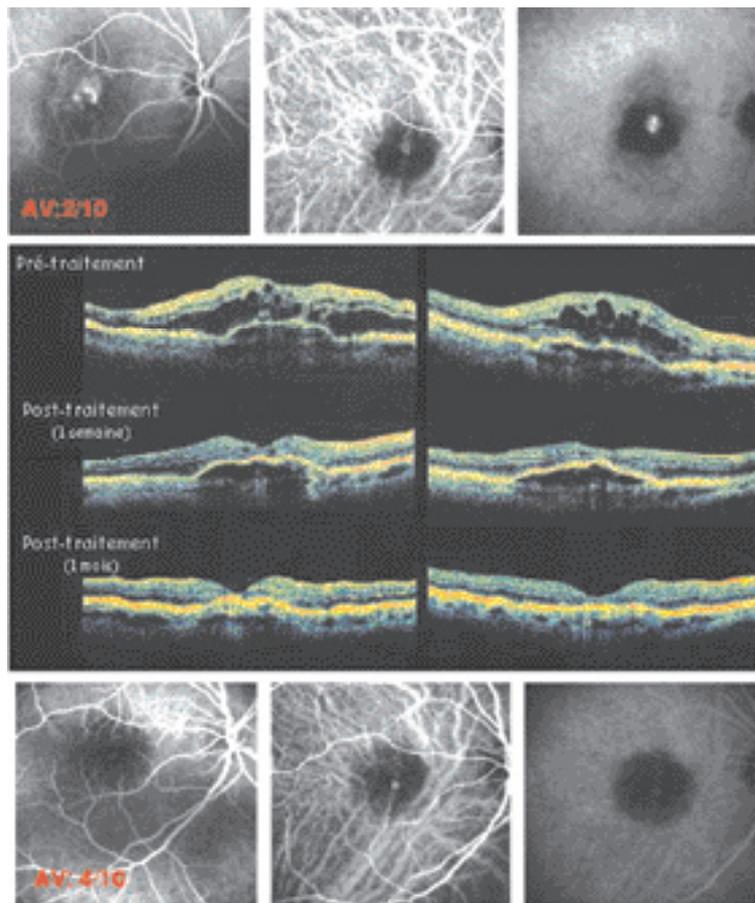


Figure 3 : Evolution clinique rapidement favorable après une seule injection intraoculaire d'anti-VEGF sur une patiente de 76 ans. En haut : angiographie à la fluorescéine montrant le bouquet néovasculaire sous maculaire avant traitement. Au centre : coupes verticales et horizontales (technique de tomographie à cohérence optique - OCT) passant par le centre de la macula et montrant la spectaculaire régression, à une semaine, puis à un mois après injection, de l'œdème rétinien ainsi que du décollement séreux de l'épithélium pigmentaire. En bas : l'angiographie de contrôle effectuée un mois après le traitement ne permet plus d'individualiser le néovaisseau sous-rétinien (fonctionnellement, l'acuité visuelle est passée de 2/10 à 4/10).

permettait enfin de diminuer les dégâts collatéraux du traitement laser classique tout en procurant un espoir pour des milliers de patients. Il faut toutefois rappeler que, dans la majorité des cas, le résultat de ce traitement permettait surtout de diminuer la gravité de l'évolution plutôt que de récupérer des fonctions visuelles satisfaisantes. De plus, cette thérapeutique ne concernait qu'une partie des formes néovasculaires (les formes dites «classiques», c'est-à-dire où le néovaisseau est clairement identifié lors de l'angiographie à la fluorescéine).

TRAITEMENTS MÉDICAUX

Devant les résultats mitigés de la photothérapie, plusieurs molécules dérivées de la recherche contre le cancer ont été évaluées dans le domaine de la DMLA exsudative.

En effet, on sait depuis les travaux pionniers de J. Folkman (4) que les tumeurs solides nécessitent, pour croître et pour établir des métastases à distance, la formation de nouveaux capillaires, processus connu sous le terme d'angiogenèse pathologique (par opposition à l'angiogenèse physiologique qui survient principalement au cours du développement embryonnaire, dans l'appareil reproducteur féminin et au cours des mécanismes de cicatrisation). De façon très schématique, on considère que pour que l'angiogenèse se déclenche, un déséquilibre entre les facteurs (le terme de facteur est pris ici dans son sens le plus large) pro- et anti-angiogènes doit s'installer (5).

Parmi les facteurs pro-angiogéniques, la famille du facteur de croissance endothélial VEGF («vascular endothelial growth factor») a été la plus étudiée en raison non seulement de sa spécificité pour l'endothélium vasculaire (on se rend progressivement compte que ce caractère spécifique n'est pas absolu et que le VEGF aurait aussi des effets neurotrophiques), mais aussi à cause de sa présence ubiquitaire au sein des pathologies associées à une néovascularisation. Le VEGF stimule puissamment la prolifération des cellules endothéliales, leur migration et leur assemblage en structures tubulaires. L'absence d'un seul des allèles est létale précocement au cours du développement embryonnaire. En plus de ses propriétés mitogènes, le VEGF exerce un effet perméabilisant majeur sur les cellules endothéliales (à titre de comparaison, il est à cet égard 50.000 fois plus puissant que l'histamine). Ce facteur fait partie d'une famille complexe (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF, le rôle exact de chacun de ces facteurs n'étant pas encore connu avec exactitude) et il dispose

de plusieurs récepteurs spécifiques, localisés au niveau de la membrane cellulaire et possédant une activité tyrosine kinase (6). Enfin, le gène du VEGF-A possède huit exons dont l'épissage alternatif est à l'origine de la présence simultanée de plusieurs isoformes du VEGF. Les plus couramment rencontrées au niveau des membranes néovasculaires humaines sont les VEGF-120, -165 et -189 (7). Ces isoformes se différencient notamment en fonction de leur affinité pour l'héparine de la matrice extracellulaire, ce qui se traduit en des différences de solubilité (schématiquement, la forme VEGF-121 est très soluble, les formes VEGF-189 et -206 sont séquestrées dans la matrice, alors que la forme VEGF-165 aurait des propriétés intermédiaires). L'expression du VEGF est fortement induite par l'hypoxie. Ce n'est toutefois pas le seul mécanisme de régulation, et d'autres facteurs de croissance, des protéases ou des médiateurs de l'inflammation interviennent aussi.

Le premier médicament à avoir été accepté (par la FDA américaine et l'EMA européenne) dans l'indication du traitement de la forme néovasculaire de DMLA est le pegtaptanib (Macugen[®]) développé par la firme Eyetech et distribué par Pfizer. Il s'agit d'un oligonucléotide glycosilé (propriétés semblables à celles d'un anticorps) qui se fixe à l'isoforme VEGF-165 intercellulaire, empêchant par là sa fixation sur ses récepteurs. L'injection de ce produit toutes les six semaines dans l'œil (cette injection nécessite une piqûre) permet, quelle que soit la forme de DMLA exsudative, d'enrayer partiellement l'évolution de la maladie (8). Puisque ce traitement permet de stabiliser l'affection à un stade où les fonctions visuelles sont encore chiffrables (en dixièmes), il n'a aucun intérêt dans les formes cicatricielles avancées où le pôle postérieur est délabré.

L'autre médicament qui possède un mécanisme d'action similaire est le ranibizumab (Lucentis[®]) développé par Genentech et distribué en Europe par Novartis. A la différence du pegtaptanib, le ranibizumab est un anticorps monoclonal dépourvu de la portion Fc, mais qui bloque l'action de toutes les isoformes du VEGF. Les résultats de l'évaluation du ranibizumab dans des études cliniques multicentriques randomisées et en double aveugle viennent d'être publiés (9). Les patients ayant subi un traitement (injection mensuelle du produit dans le corps vitré) montrent une amélioration statistiquement significative de leur acuité visuelle par rapport à leur état au départ. Cette amélioration est maintenue durant les deux années de l'étude et s'accompagne d'une stabilisation des

lésions objectives (la taille des néovaisseaux mesurée lors de l'angiographie n'augmente plus, contrairement à celle des lésions de la population contrôle traitée par placebo ou par thérapie conventionnelle). Il faut souligner que c'est la première fois qu'une étude de cette ampleur montre un gain fonctionnel en cas de DMLA exsudative. Néanmoins, il convient aussi de garder une certaine réserve devant ces résultats, aussi sensationnels puissent-ils être. L'accroissement d'acuité visuelle est modeste et a été observé à l'échelle de toute une population traitée de façon précoce et régulière. Le pourcentage de patients avec une amélioration nette d'acuité visuelle est limité à 30 %. Certains patients répondent mal au traitement et leurs fonctions continuent à se détériorer.

INCONVÉNIENTS DU TRAITEMENT MÉDICAL

Les anticorps anti-VEGF, de même que les oligonucléotides, sont des macromolécules qui ne peuvent être administrées par voie orale. L'utilisation d'injections directes dans l'œil permet de diminuer la dose totale et les effets systémiques de ces médicaments. Toutefois, ce mode d'administration local est aussi la source de la plupart des effets secondaires (rares) observés qui sont liés à la nature même de l'injection (endophtalmies dans environ 1% des cas, hypertonies transitoires, hémorragies...).

La durée nécessaire du traitement n'est pas connue et des études sont en cours pour voir s'il est possible de diminuer la fréquence des injections. Une injection mensuelle à tous les patients atteints risque probablement de poser des problèmes logistiques dans la plupart des structures spécialisées dans la prise en charge de la DMLA. Enfin, le coût de ces produits est très élevé et le remboursement est encore à l'étude. A titre d'exemple, le prix d'une injection en Suisse où le Lucentis est déjà disponible est de l'ordre de 1.300 euros. Comme le produit n'est pas encore présent dans la majorité des pays européens, la plupart des centres spécialisés dans le traitement de la DMLA utilisent un anticorps similaire au ranibizumab, le bevacizumab (Avastin®) qui a été accepté pour certains types de tumeur et dont le prix est proportionnellement nettement moins élevé (10). Il s'agit cependant d'une injection hors indication, sans le support de larges études cliniques randomisées, et qu'il sera peut être difficile de justifier lorsque des médicaments seront disponibles dans l'indication de DMLA (Fig 3).

CONCLUSION

Ces médicaments anti-angiogènes ont en commun un mode d'administration contraignant et non dénué d'effets secondaires (injections intraoculaires à répétition). De nouvelles recherches seront nécessaires pour déterminer la possibilité de ne pas devoir injecter les agents thérapeutiques à l'intérieur de l'œil, de diminuer la fréquence des injections, ou la possibilité d'administrer des médicaments à libération prolongée. Néanmoins, malgré les incertitudes liées aux effets à long terme, au remboursement, aux associations avec les thérapies existantes, il nous semble qu'il n'est pas inopportun de constater qu'une nouvelle approche de la DMLA est devant nous, de même peut-être qu'une nouvelle vision pour les patients atteints par cette pathologie.

BIBLIOGRAPHIE

1. de Jong PT.— Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 1474-1485.
2. Macular Photocoagulation Study Group.— Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy: three-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol*, 1986, **104**, 694-701.
3. Bressler NM, Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group.— Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials. *TAP Report 2. Arch Ophthalmol*, 2001, **119**, 198-207.
4. Folkman J.— Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*, 1971, **285**, 1182-1186.
5. Carmeliet P.— Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature*, 2005, **438**, 932-936.
6. Ferrara N.— VEGF as a therapeutic target in cancer. *Oncology*, 2005, **69**, S11-16.
7. Rakic JM, Lambert V, Devy L et al.— Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, **44**, 3186-3193.
8. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, et al.— Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 2805-2816.
9. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al.— Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 1419-1431.
10. Rosenfeld PJ.— Intravitreal Avastin: the low cost alternative to lucentis? *Am J Ophthalmol*, 2006, **142**, 141-143.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. Jean-Marie Rakic, Service d'Ophtalmologie, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.