

UTILISATION DES ANTICORPS ANTI-VEGF EN OPHTALMOLOGIE

J. THYS (1), G. DUPONT (1), J.M. RAKIC (2)

RÉSUMÉ : La forme exsudative de dégénérescence maculaire liée à l'âge est provoquée par le développement de néovaisseaux choroïdiens sous la rétine dont l'apparition et le développement dépendent en partie de la production locale de facteur de croissance endothélial. Plusieurs inhibiteurs du VEGF ont été produits récemment pour une utilisation ophtalmologique. Cette revue concerne essentiellement le ranibizumab qui est un anticorps neutralisant toutes les isoformes du VEGF. Le développement, la pharmacocinétique, l'efficacité clinique, les indications actuelles et futures sont abordés.

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

VEGF INHIBITORS IN OPHTHALMOLOGY

The exsudative form of age-related macular degeneration (AMD) is characterized by the development of choroidal neovascularization (CNV) under the retina driven in part by the vascular endothelial growth factor. Several VEGF inhibitors have recently been produced for ocular administration. This review will focus on ranibizumab which is a specific antibody neutralizing all VEGF isoforms. The development, pharmacokinetics, clinical efficacy, current and future indications of ranibizumab are discussed.

KEYWORDS : Macular degeneration - VEGF - Angiogenesis - Ranibizumab

INTRODUCTION

De nombreuses études expérimentales et cliniques ont démontré l'implication importante dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative d'un pro-angiogène majeur de notre organisme : le VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor type A). Ce facteur exerce un effet considérable sur la perméabilité capillaire de même que sur la migration et la prolifération des cellules endothéliales. Le VEGF-A comprend plusieurs isoformes formées par épissage alternatif de l'ARNm dont la distribution relative varie en fonction des organes et des processus pathologiques. Au niveau oculaire, les isoformes principales VEGF-121, VEGF-165 et VEGF-189 sont présentes et exprimées à la fois dans le tissu rétinien normal, mais aussi au cours des réactions néovasculaires pathologiques.

Cet article aborde seulement l'utilisation en clinique des anticorps dirigés contre le VEGF-A, mais d'autres molécules visant d'autres facteurs de croissance (FGF, Fibroblast Growth Factor; PDGF, Platelet Derived Growth Factor; PLGF, Placenta Growth Factor) sont en développement. Les principes actifs actuellement disponibles en ophtalmologie ont la caractéristique commune de devoir être injectés directement dans le vitré, pour migrer ensuite jusqu'à la choroïde. La fixation de l'anticorps spécifique au VEGF empêche ce dernier d'activer son récepteur présent sur les cellules endothéliales.

PÉGAPTANIB (MACUGEN®)

La première molécule spécifiquement développée pour l'ophtalmologie est le pégaptanib (Macugen®). Il ne s'agit pas *sensu stricto* d'un anticorps, mais d'un oligonucléotide de 28 bases attaché à 2 brins de polyéthylène glycol. Il inhibe de façon sélective la seule isoforme 165 du VEGF-A (1, 2). Cette spécificité est un avantage en cas de risques cardiovasculaires majeurs (3), mais est probablement à l'origine d'une efficacité plus limitée par rapport aux inhibiteurs non sélectifs du VEGF dont il est question ci-après. Le pégaptanib a été la première molécule remboursée dans l'indication de la DMLA exsudative, bien que son utilisation dans cette indication soit actuellement surtout réservée à certains cas à risques.

RANIBIZUMAB (LUCENTIS®) ET BÉVACIZUMAB (AVASTIN®)

Le ranibizumab (Lucentis®) est la deuxième molécule anti-VEGF utilisée en ophtalmologie. Cet anticorps dérive d'un anticorps monoclonal murin humanisé de 149 kDa, le bévacizumab (Avastin®), développé initialement en 1993 en oncologie pour un usage systémique dans les cancers colo-rectaux (4, 5). La forme ophtalmologique, portion Fab humanisée du bévacizumab, présente une affinité accrue pour toutes les isoformes du VEGF-A, et un poids moléculaire réduit à 48 kDa ce qui facilite, théoriquement, sa pénétration trans-rétinienne (6, 7).

Le bévacizumab a été utilisé hors indication (non approuvé par l'Agence Européenne des Médicaments ou la Food and Drug Administration) dans la DMLA exsudative avant la mise sur le marché et le remboursement du ranibizumab. De nombreuses études non randomisées ont, en

(1) Assistant, (2) Chargé de Cours, Service d'Ophtalmologie, CHU de Liège.

général, démontré une amélioration significative de l'acuité visuelle et une réduction de l'œdème maculaire en tomographie optique (OCT) (8, 9). Des complications de type inflammatoire ont été rapportées à la suite de l'injection de bévacizumab avec une réponse favorable au traitement corticoïde local ou systémique. Une des hypothèses retenues serait une augmentation de la réponse immunitaire cellulaire induite par la portion Fc de l'anticorps (10-12).

VOIE D'ADMINISTRATION INTRA-VITRÉENNE

L'injection est effectuée en ambulatoire et doit répondre aux règles d'asepsie. Le patient est installé en décubitus dorsal ou en position semi-assise. Une désinfection locale du bulbe et des paupières est réalisée et un champ opératoire placé sur le visage du patient. Un écarteur stérile maintient les paupières ouvertes. L'injection est réalisée, après anesthésie locale par un collyre de xylocaïne, au niveau de la *pars plana*. Le principe actif est injecté avec une aiguille d'un calibre de 30 G par voie trans-conjonctivo-sclérale, dans le quadrant supéro- ou inféro-temporal de l'œil concerné, à 4,0 mm du limbe. Le volume nécessaire pour administrer la dose de 0,5 mg est en général de 0,05 ml. Une antibiothérapie topique prophylactique est administrée pendant trois jours après la procédure. Les administrations ont lieu à intervalles variés en fonction de l'évolution de la pathologie. Néanmoins, un délai d'un mois est requis entre deux injections.

PHARMACOCINÉTIQUE DU RANIBIZUMAB

L'administration intravitréenne mensuelle de ranibizumab induit des concentrations sériques généralement faibles. La concentration sérique maximale (C_{max}) se situe dans un intervalle compris entre 0,46 et 1,76 ng/ml et la concentration minimale (C_{min}) entre 0,04 et 0,29 ng/ml. La valeur de C_{max} est inférieure à la concentration nécessaire pour inhiber l'activité du VEGF de 50% (11-27 ng/ml dans test *in vitro* sur la prolifération cellulaire). La concentration sérique est maximale le premier jour suivant l'injection intravitréenne. Sur base de la concentration sérique de ranibizumab, la demi-vie d'élimination moyenne dans le corps vitré est de neuf jours environ. On estime que les concentrations sériques du ranibizumab sont 90.000 fois inférieures à celles mesurées dans le corps vitré. La baisse de la clearance systémique du principe actif, en cas d'insuffisance rénale, semble négligeable. Il n'y a aucune étude disponible dans le cadre de l'insuffisance hépatique. En l'absence d'étu-

des, le ranibizumab doit être considéré comme potentiellement tératogène et embryotoxique et ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou lors de la lactation.

ETUDES CLINIQUES AVEC LE RANIBIZUMAB

Les principales études cliniques de phase III sont celles de MARINA, ANCHOR et PIER (3, 13, 14). Elles ont respectivement étudié l'efficacité clinique du ranibizumab face à un placebo (MARINA – Minimally classic/occult trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab In the treatment of Neovascular AMD), son efficacité en comparaison au traitement antérieur par photothérapie dynamique (ANCHOR – Anti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classic CHORoidal neovascularization in AMD), et le schéma d'administration optimal par injections intravitréennes (PIER – Phase IIIb, multi-center, randomized, double-masked, sham Injection-controlled study for Efficacy and safety of Ranibizumab).

Les résultats de ces études, publiés à deux ans de suivi, ont permis de prouver l'efficacité du ranibizumab dans le traitement de tous les types de lésions néovasculaires choroïdiennes secondaires à la DMLA exsudative. En améliorant de façon significative l'acuité visuelle, en diminuant l'œdème maculaire et en augmentant la qualité de vie des patients traités, le ranibizumab est aujourd'hui considéré comme le traitement de référence de la DMLA néovasculaire (15-18).

Les recommandations européennes consistent actuellement en l'injection intravitréenne mensuelle de 0,5 mg de ranibizumab pendant trois mois comme traitement d'attaque. Les injections supplémentaires sont ensuite prescrites en fonction de l'évolution de l'acuité visuelle et de l'œdème maculaire (évalué en tomographie optique – OCT) à raison d'une injection mensuelle au maximum.

LES EFFETS SECONDAIRES DU RANIBIZUMAB

Les effets secondaires liés aux injections intravitréennes de ranibizumab sont de deux types : oculaires (liées essentiellement au mode d'administration) et systémiques.

Les complications oculaires considérées comme bénignes, telles que les hémorragies sous-conjonctivales ou la présence de corps flottants vitréens, sont estimées à environ 20% (19). Les complications locales graves sont rares, chiffrées à moins de 1%. Elles consistent en un risque de décollement de rétine ou d'endophtal-

mie, ou encore en une hémorragie du vitré ou une lésion cristallinienne (7, 14, 20, 21).

Les effets secondaires systémiques les plus fréquemment rencontrés sont des céphalées et une hausse de la pression artérielle. Les plus graves sont les accidents thrombo-emboliques artériels (infarctus, accidents ischémiques ou hémorragiques périphériques, AVC) (22).

Malgré la suspicion d'un risque accru d'accidents thrombo-emboliques dans la population traitée par ranibizumab, l'analyse combinée de quatre études MARINA, ANCHOR, PIER et SAILOR à deux ans révèle un taux d'AVC de 4.1% identique dans la population traitée et la population contrôle. Les patients présentant des antécédents d'AVC doivent toutefois être considérés avec prudence, cet état étant considéré comme un facteur de risque indépendant (23,24).

LES CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications principales aux injections intravitréennes de ranibizumab sont limitées à une hypersensibilité à l'un des composants, à la présence sous-jacente d'un décollement de rétine ou d'une inflammation intraoculaire sévère, à un traitement concomitant par un autre anti-VEGF à administration topique ou systémique, et enfin, par mesure de prudence et en l'absence d'étude, à la grossesse et l'allaitement.

LES INDICATIONS OPHTALMOLOGIQUES ACTUELLES ET FUTURES

L'injection de ranibizumab est actuellement remboursée dans le traitement de tous les types de néovaisseaux choroïdiens secondaires à une DMLA exsudative.

La thérapie anti-angiogénique pourrait toutefois s'étendre à d'autres pathologies rétinienne, soit liées à des proliférations vasculaires (proliférations angiomateuses rétinienne – RAP, ou choroïdopathies polypoïdes -CP idiopathiques), soit liées à une anomalie de perméabilité capillaire (oedème maculaire cystoïde diabétique) (25, 26).

Des préparations sous d'autres formes, comme des collyres à usage externe, pourraient également être utilisées dans des pathologies cornéennes néovasculaires et inflammatoires (27).

Des traitements combinés, associant différentes ressources thérapeutiques, peuvent également être envisagés dans la prise en charge globale de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Des essais cliniques étudient actuellement l'intérêt

de l'association d'une injection de ranibizumab en parallèle à un traitement par photothérapie dynamique. Cette association permettrait, d'une part, de réduire le nombre d'injections intravitréennes et dès lors le risque de complications, et, d'autre part, d'obtenir un résultat clinique encore supérieur (28-30). Une autre association à l'étude concerne l'administration combinée de ranibizumab et triamcinolone (Kénacort®).

Enfin, de nouvelles molécules telles que les inhibiteurs de protéine kinase C, les si-RNA et les VEGF-trap vont venir, dans un avenir plus ou moins rapproché, enrichir l'arsenal thérapeutique déjà disponible.

CONCLUSION

Le développement, depuis ces dernières années, des anticorps anti-VEGF a permis une avancée thérapeutique majeure en ophtalmologie. L'un de ces anticorps, le ranibizumab (Lucentis®) est désormais considéré comme le traitement de référence pour la prise en charge de la DMLA exsudative.

Le recul sur l'innocuité systémique des molécules est encore limité et il importe de rester prudent pour les populations de sujets à risque de problèmes cardio-vasculaires pour lesquels le pégaptanib (Macugen®) ou d'autres traitements (photothérapie dynamique, laser focal argon) peuvent parfois représenter le traitement de premier choix.

Enfin, la thérapie angiogénique pourrait également bientôt s'étendre à d'autres pathologies maculaires (myopie forte, inflammation choroïdienne, œdème maculaire diabétique ou consécutif à une occlusion veineuse rétinienne...). Il y a incontestablement un bel avenir pour ces molécules, mais surtout un espoir réel pour de nombreux patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. for the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation Clinical Trial Group. — Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 2805-2816.
2. VISION Clinical Trial Group. — Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two year safety results of the two year prospective, multicentre, controlled clinical trials. *Ophthalmology*, 2006, **113**, 992-1001.
3. Duchâteau E, Rakic J.M. — Les traitements anti-angiogéniques de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). *Rev Med Liege*, 2007, **62** (S1), 67-70.
4. Kim KJ, Li B, Winer J, et al. — Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumor growth in vivo. *Nature*, 1993, **362**, 841-844.

5. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al.— Humanisation of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res*, 1997, **57**, 4593-4599 .
6. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al for the MARINA Study Group.— Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Eng J Med*, 2006, **355**, 1419-1431 .
7. Ferrara N, Damico L, Shams N, et al.— Development of ranibizumab, an anti-VEGF antigen binding fragment, as therapy for neovascular macular degeneration. *Retina*, 2006, **26**, 859-870 .
8. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al.— Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*, 2005, **112**, 1035-1047.
9. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD et al.— Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2006, **113**, 363-372.
10. Georgopoulos M, Polak K, Prager F, et al.— Characteristics of severe intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin®). *Br J Ophthalmol*, 2008, **92**, 1450-1455;
11. Wickremasinghe SS, Michalova K, Gilhotra J, et al.— Acute intraocular inflammation after intravitreal injections of bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2008, **115**, 1911-1915.
12. Hasler S, Schmid MK, Becht CN.— Akute anteriore nichtgranulomatöse Uveitis nach intravitrealer bevacizumab-injektion. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2008, **225**, 446-447.
13. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. for the ANCHOR Study Group Subgroup Analysis.— Ranibizumab vs verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 1432-1444.
14. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. for the PIER Study Group.— Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration : PIER Study Year 1. *Am J Ophthalmol*, 2008, **145**, 239-248 .
15. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, et al.— Subgroup analysis of the MARINA Study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2007, **114**, 246-252 .
16. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K et al.— Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol*, 2007, **144**, 850-857 .
17. Chang TS, Bressler NM, Fine JT, et al. for the MARINA Study Group.— Improved vision-related function after ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2007, **125**, 1460-1469 .
18. Bressler NM, Chang TS, Fine JT, et al. for the ANCHOR Research Group.— Improved vision-related function after ranibizumab versus photodynamic therapy : a randomised clinical trial. *Arch Ophthalmol*, 2009, **127**, 13-21.
19. European Medicines Agency. Ranibizumab (Lucentis): Summary of product characteristics (on line). <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/lucentis/H-715-PI-en.pdf>
20. Brown DM, Michels M, Kaiser PK et al. for the ANCHOR Study Group.— Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. Two year results of the ANCHOR Study. *Ophthalmology*, 2009, **116**, 57-65.
21. Miller JW, Shapiro H, Acharya N and for the MARINA Study Group.— Randomized, controlled phase III study of ranibizumab (Lucentis) for minimally classic or occult neovascular age-related macular degeneration: Two-Year safety results of the MARINA study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, **47**, 3539 (abstract).
22. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy.— Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists Collaboration. *BMJ*, 1994, **308**, 81-106 .
23. Genentech Inc.— Dear Healthcare provider letter regarding Lucentis [online]. http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Lucentis_DHCP_01-24-2007.pdf
24. US Food and Drug Administration.— 2007 Safety alerts for drugs, biologics, medical devices, and dietary supplements (online).
25. Quam T, Xu Q, Jousseaume AM, et al.— VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, **42**, 2408-2413 .
26. Viores SA, Youssri AI, Luna JD, et al.— Upregulation of vascular endothelial growth factor in ischaemic and non-ischaemic human and experimental retinal disease. *Histol Histopathol*, 1997, **12**, 99-109.
27. Oh JY, Kim MK, Shin MS, et al.— The anti-inflammatory effect of subconjunctival bevacizumab on chemically burned rat corneas. *Curr Eye Res*, 2009, **34**, 85-91.
28. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, for the FOCUS Study Group.— Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration : year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol*, 2006, **124**, 1532-1542.
29. Schmidt-Erfurth UM, Gabel P, Hohman T, PROTECT Study Group.— Preliminary results from an open-label, multicenter, phase II study assessing the effects of same-day administration of ranibizumab (Lucentis(TM)) and verteporfin PDT (PROTECT Study). Program and abstracts of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, 2006. Fort Lauderdale, Florida. Abstract 2960.
30. Schmidt-Erfurth U, Wolf S. and the PROTECT Study Group.— Same-day administration of verteporfin and ranibizumab 0.5mg in patients with neovascularisation due to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2008, **92**, 1628-1635 .

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Rakic, Service d'Ophthalmologie, CHU de Liège, Belgique.