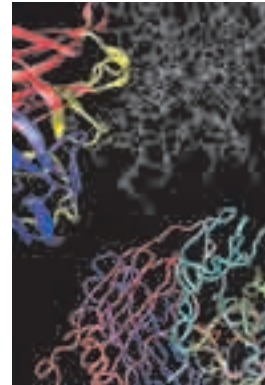


> La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de malvoyance dans les pays développés à partir de 50 ans. La forme la plus fréquente et la plus sévère de la maladie, la DMLA exsudative, se traduit par l'apparition de néovaisseaux dans la région maculaire. Les résultats des grandes études multicentriques MARINA et ANCHOR ont permis de montrer que le traitement de cette maladie par des anticorps monoclonaux anti-VEGF permet une stabilisation de l'acuité visuelle dans environ 60 % des cas, et une amélioration de l'acuité visuelle dans environ 30 % des cas. Il s'agit jusqu'à présent de la seule modalité de traitement ayant permis de tels progrès dans la prise en charge de cette maladie. <

Anti-VEGF : applications pratiques en ophtalmologie

Nicolas Leveziel, Gisèle Soubrane, Eric H. Souied



Service d'ophtalmologie
 (Pr Éric Souied),
 Hôpital intercommunal
 de Créteil,
 40, avenue de Verdun,
 94000 Créteil, France.
nicolas.leveziel@yahoo.fr

Maladies ophtalmologiques associées à une néovascularisation choroïdienne ou prérétinienne

La néovascularisation choroïdienne ou prérétinienne constitue une complication de différentes pathologies ophtalmologiques fréquentes. La néovascularisation choroïdienne est principalement observée dans la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [1] ainsi qu'au cours de la myopie forte. Cette forme de néovascularisation est la principale cause de la baisse visuelle observée dans ces deux pathologies car elle induit la formation d'un œdème intrarétinien ou une accumulation de fluide sous-rétinien, voire une hémorragie intra- ou sous-rétinienne le plus souvent localisée dans la région maculaire. La néovascularisation prérétinienne complique la rétinopathie diabétique ainsi que la rétinopathie drépanocytaire, deux grandes causes de malvoyance chez le sujet jeune. Dans toutes ces pathologies, le développement d'une néovascularisation est en partie la conséquence d'une augmentation de la concentration locale de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) synthétisé par les cellules de l'épithélium pigmentaire en réponse aux phénomènes ischémiques locaux [2]. La Figure 1 illustre les observations faites au fond d'œil dans les principales pathologies néovasculaires rencontrées en ophtalmologie.

L'utilisation d'anticorps anti-VEGF, injectés par voie intravitréenne (Figure 2), constitue une avancée thérapeutique majeure en ophtalmologie dans certaines maladies se compliquant d'une néovascularisation. Actuellement, la seule indication reconnue des anti-VEGF en ophtalmologie est la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [1]. Pour d'autres maladies dont l'évolution peut être émaillée par l'apparition de néovaisseaux prérétiniens ou choroïdiens, leur utilisation semble intéressante, parfois bénéfique, mais reste à évaluer dans le cadre d'essais cliniques randomisés multicentriques en double insu dont certains sont actuellement en cours.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge est la principale cause de malvoyance chez le sujet âgé de plus de 60 ans dans les pays développés [1]. À titre d'exemple, plus d'un million de personnes sont atteintes par la maladie en France selon l'association DMLA. Si les causes de la maladie restent obscures, des facteurs environnementaux et des facteurs de susceptibilité génétiques ont été clairement mis en évidence [1, 3]. La forme exsudative de cette maladie (qui représente environ 70 à 80 % des formes cliniques) se traduit par l'apparition de néovaisseaux choroïdiens dans la région maculaire, dont les conséquences fonctionnelles sont une baisse de l'acuité visuelle, une impression de vision déformée (métamorphopsies) et des amputations du champ visuel central (scotomes). Cette forme clinique de la maladie est la plus sévère car elle est rapidement progressive et peut se compliquer d'hémorragies rétiniennes ou sous-rétiniennes.

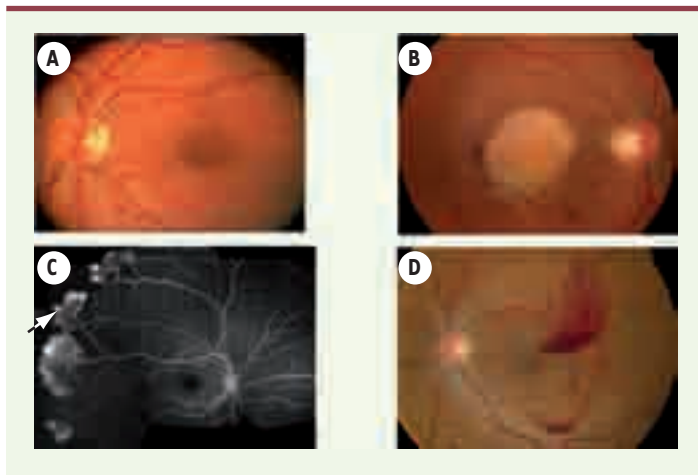


Figure 1. Principales pathologies néovasculaires rencontrées en ophtalmologie. Images d'un fond d'œil normal (A) ou montrant une forme exsudative évoluée de dégénérescence maculaire liée à l'âge (B). (C) Cliché d'angiographie à la fluorescéine (mosaïque) montrant une rétinopathie drépanocytaire compliquée de néovaisseaux pré-rétiniens périphériques (flèche blanche). (D) Image d'un fond d'œil montrant une rétinopathie diabétique proliférante compliquée d'une hémorragie rétro-hyaloidienne de faible abondance.

Anticorps anti-VEGF : une avancée thérapeutique majeure dans la DMLA

Deux anticorps anti-VEGF sont actuellement utilisés en ophtalmologie : le bévaccizumab (Avastin[®], laboratoire Genentech et laboratoire Roche) et le ranibizumab (Lucentis[®], laboratoire Genentech et laboratoire Novartis) (→). Tous deux ciblent et inhibent l'ensemble des isoformes du VEGF, cependant seul le ranibizumab a reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la DMLA exsudative (→). D'un point de vue structural, bévaccizumab et ranibizumab sont issus d'un même Acm de souris ayant subi une humanisation poussée. Le bévaccizumab est une immunoglobuline (IgG1 kappa) monoclonale recombinante entière et le ranibizumab en est le fragment Fab (*fragment antigen binding*) ; l'affinité de ce dernier pour le VEGF a été optimisée par rapport à celle du bévaccizumab, afin de compenser la petite taille de ce fragment. La demi-vie moyenne d'élimination dans la cavité vitréenne du ranibizumab est estimée à environ 9 jours et celle du bévaccizumab à 4,3 jours. Les études MARINA et ANCHOR¹ ont permis de montrer que l'utilisation du ranibizumab permet d'améliorer l'acuité visuelle dans au moins 30 % des cas de DMLA après 2 ans de traitement, au prix d'une injection intravitréenne mensuelle. Ces résultats représentent une réelle avancée thérapeutique dans cette pathologie puisque les traitements antérieurement utilisés (laser ou photothérapie dynamique à

¹ MARINA et ANCHOR sont deux études randomisées de phase III menées dans deux grandes séries de patients atteints de DMLA (néovasculaire), aux États-Unis pour la première, et aux États-Unis ainsi qu'en Australie et en Europe pour la seconde, pour évaluer l'efficacité du Lucentis par comparaison avec les traitements classiques.

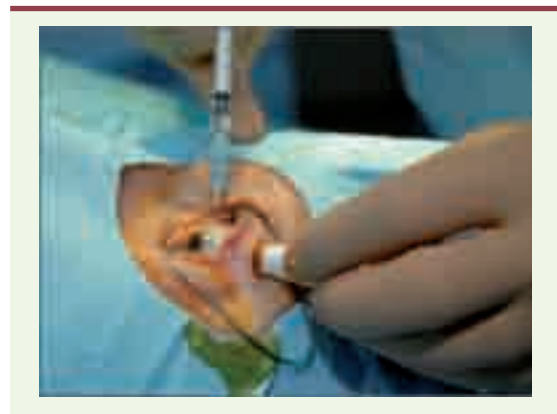


Figure 2. Injection intravitréenne d'anti-VEGF chez un patient présentant une DMLA exsudative. L'injection est réalisée dans une salle dédiée après une anesthésie topique et une désinfection cutané-conjonctivale à la bétadine.

la visudyne[®]) [4] permettaient au mieux de stabiliser l'acuité visuelle.

Si l'utilisation du bévaccizumab dans la DMLA exsudative n'a pas obtenu l'AMM, de nombreuses études pilotes soulignent l'efficacité et l'innocuité de cet Acm dans cette indication. Comme son mécanisme d'action est similaire à celui du ranibizumab, et que son coût est bien inférieur (1950 \$ pour une injection de ranibizumab versus 30 \$ pour le bévaccizumab), cet Acm est largement utilisé de façon « off label » (hors AMM) dans le monde entier pour traiter la forme exsudative de la DMLA. Afin de clarifier cette situation, différents pays ont mis en place des essais cliniques randomisés multicentriques en double insu comparant le bévaccizumab au ranibizumab dans la DMLA exsudative. Des essais sont ainsi en cours au Royaume-Uni et aux États-Unis ; en France, un essai multicentrique en double insu financé par un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) et par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) va également être mis en place (groupe GEFAL : groupe d'évaluation français Avastin[®] versus Lucentis[®] sous la direction du Dr Kodjikian).

Le traitement par injections intravitréennes d'Acm anti-VEGF a largement contribué à l'amélioration du pronostic visuel des patients souffrant de DMLA exsudative au prix d'une surveillance clinique rapprochée et de multiples injections intravitréennes. Dans un avenir assez proche, l'utilisation combinée d'autres thérapeutiques ciblant le VEGF ou l'ARNm du VEGF, par exemple les VEGF-trap (molécule chimère combinant des fragments de récepteurs au VEGF) [5] et les ARN interférents, pourraient permettre de diminuer la fréquence des injections et d'alléger la surveillance de nos patients. ♦

SUMMARY

Monoclonal antibodies targeting VEGF in ophthalmology: the case of exudative age-related macular degeneration

Age-related macular degeneration (AMD) is the main cause of vision loss in the elderly in developed countries. The exudative AMD is the most frequent and severe form of the disease, leading to a rapid loss of vision. The results of MARINA and ANCHOR studies, two multicentric clinical trials analyzing the efficacy of anti-VEGF in exudative AMD, have showed that this modality of treatment results in a stabilisation of the visual acuity in most cases (70%), and in visual improvement in 30 % of the cases. Up till now, the anti-VEGF approach represents a major step in the therapeutic strategy of this disease. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Leveziel N, Delcourt C, Zerbib J, et al. Epidemiology of age related macular degeneration. *J Fr Ophthalmol* 2009 ; 32 : 440-51.
2. Bressler NM. Antiangiogenic approaches to age-related macular degeneration today. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 15-23.
3. Haddad S, Chen CA, Santangelo SL, Seddon JM. The genetics of age-related macular degeneration : a review of progress to date. *Surv Ophthalmol* 2006 ; 51 : 316-63.
4. Behar-Cohen F, Sennlaub F, Berdugo M. Age-related macular degeneration : therapeutic hopes. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 127-9.
5. Nguyen QD, Shah SM, Browning DJ, et al. A phase I study of intravitreal vascular endothelial growth factor trap-eye in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009 (sous presse).

TIRÉS À PART

N. Leveziel

Collection SCIENCE ET BIOMÉDECINE



ISBN : 2-84254-107-3 64 pages



ISBN : 2-84254-108-1 80 pages



ISBN : 2-84254-111-1 86 pages

Bon de commande

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex

Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Les oligo-éléments** : 10 € + 3 € de port = **13 € TTC**

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Acides gras, acides aminés et peptides** : 12 € + 3 € de port = **15 € TTC**

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Stress oxydatif et alicaments** : 14 € + 3 € de port = **17 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **E D K**

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | |