



## Le futur de la thérapeutique des pathologies rétiniennes

Jean-François Girmens

**S**i la voie topique semble toujours décevante pour traiter les pathologies rétiniennes, et dans l'attente de formes galéniques à libération prolongées... qui se font attendre, certaines nouvelles voies thérapeutiques semblent très prometteuses pour le traitement des pathologies rétiniennes dans les années à venir, notamment anti-PDGF (en combinaison avec les anti-VEGF) et inhibiteurs du facteur D du complément.

Aux côtés des cellules souches et de la thérapie génique, force est de constater que la recherche dans le domaine des traitements non chirurgicaux des pathologies rétiniennes est également très féconde... avec peut-être déjà d'ailleurs quelques déceptions !

Si l'utilisation de corticoïdes intravitréens, puis l'arrivée des anti-VEGF (2006-2007) ont déjà marqué une évolution certaine dans la prise en charge de la DMLA exsudative ou de l'œdème maculaire depuis 10 ans, aucun traitement pour la DMLA atrophique n'est encore disponible, tandis que seuls environ 30 % des patients traités par anti-VEGF profitent d'un gain significatif d'acuité visuelle...

### L'après anti-VEGF ?

#### Fovista™ (anti-PDGF)

Si les anti-VEGF permettent d'observer un gain d'acuité visuelle chez 30 à 40 % des patients atteints de DMLA exsudative, il en reste donc encore un nombre important qui ne profitent pas de leur efficacité. Par ailleurs, un anti-VEGF seul ne peut induire de régression des néovaisseaux puisque le VEGF n'est bien évidemment pas le seul facteur impliqué dans l'angiogenèse anormale. Ainsi, les néovaisseaux augmentent l'expression du PDGF (*platelet-derived growth factor*), qui conduit à une augmentation de couverture des péricytes à leur surface. Secrétant eux-mêmes du VEGF et autres facteurs, les péricytes protègent donc les néovaisseaux et induisent une « résistance » aux anti-VEGF.

L'utilisation d'un anti-PDGF permettrait de rendre les néovaisseaux plus sensibles à l'action des anti-VEGF. Le laboratoire Ophthotech développe Fovista™ (ou E10030),

un aptamère pégylé de 50 kD anti-PDGF, capable d'entraîner une dissociation des péricytes des néovaisseaux. Combiné à un anti-VEGF, il est alors possible d'obtenir une régression des néovaisseaux. Dans une étude de phase IIb, comparant l'association Fovista™ et ranibizumab au ranibizumab seul chez 449 patients, les résultats montrent que l'association est significativement plus efficace (+ 62 %) en termes de gain d'acuité visuelle.

Une étude pivotale de phase III vient donc de débuter, prévoyant d'inclure près de 1 900 patients dans 200 centres. En attendant (peut-être) une amélioration galénique, ce traitement pose le problème de la nécessité d'une double injection intravitréenne mensuelle...

#### DARPinS

La technologie dite des « DARPinS » (*designed ankyrin repeat proteins*, protéines obtenues par répétition de domaines ankyrine) permet d'obtenir des protéines de bas poids moléculaire, avec une forte affinité de liaison. Ainsi, Allergan est entré en collaboration avec Molecular Partners pour développer AGN-150998/MP0112, petite protéine se liant au VEGF-A avec une forte affinité, tout en laissant espérer une demi-vie bien plus longue que les anti-VEGF actuels. Malheureusement, l'essai de phase II chez des patients atteints de DMLA exsudative, dont les résultats ont été récemment présentés, n'ont pas permis de mettre en évidence d'allongement significatif du délai entre deux injections (par rapport au ranibizumab), mais des réactions inflammatoires plus fréquentes. Si l'avenir de ce composé est donc pour le moins incertain, il est intéressant de noter que l'accord de collaboration entre Allergan et Molecular Partners porte également sur le développement d'une autre DARPin (MP0260), avec une double liaison : anti-VEGF et anti-PDGF !

CHNO des Quinze-Vingts, Paris – Inserm-DHOS  
CIC503

### ALG-1001 (anti-intégrine)

Les intégrines sont des protéines transmembranaires intervenant dans l'adhésion des cellules endothéliales avec les tissus environnants. Cette adhésion provoque l'activation de la cascade angiogénique (rôle clé dans les signaux cellulaires, régulation de la motilité et du cycle cellulaire). ALG-1001 (Allegro Ophthalmics) inhibe l'adhésion cellulaire médiée par les intégrines  $\alpha 5\beta 1$ ,  $\alpha \beta 3$  et  $\alpha \nu \beta 5$ , impliquées dans les processus angiogéniques et exprimées dans les tissus néovasculaires de patients avec DMLA exsudative (et rétinopathie diabétique).

Après une étude de phase I dans l'œdème maculaire diabétique, une étude de phase Ib/IIa chez 15 patients atteints de DMLA exsudative, majoritairement naïfs, traités pendant six mois par injections intravitréennes d'ALG-1001 n'a pas mis en évidence de problème de tolérance (effets indésirables oculaires modérés et dus à la procédure d'injection), avec un gain d'acuité visuelle de +8 lettres (ALG-1001 3,2 mg), en relation avec une réduction de 30 % de l'épaisseur rétinienne centrale.

### AKB-9778 (agoniste Tie-2)

Tie-2 est une protéine kinase spécifique des cellules endothéliales dont l'activation induit stabilité vasculaire, prévention de croissance de vaisseaux anormaux et perméabilité vasculaire. Développé par Aerpio, AKB-9778 inhibe une enzyme (HPTP $\beta$ , *human protein tyrosine phosphatase  $\beta$* ) qui est inhibitrice du récepteur Tie-2. En inhibant ce régulateur négatif, la signalisation Tie-2 est donc restaurée. L'étude de phase Ib/IIa de AKB-9778 en injection sous-cutanée pendant 28 jours à doses croissantes chez 24 patients a montré la tolérance et l'activité biologique du traitement (diminution d'épaisseur rétinienne, avec amélioration de l'acuité visuelle). Une étude de phase II (seul ou en combinaison avec ranibizumab), prévoyant d'inclure 120 patients, vient de débuter.

## Anti-inflammatoires et complément

Après les corticoïdes, d'autres « immuno-modulateurs » pourraient trouver leur place dans le traitement des œdèmes maculaires et/ou de la DMLA. De manière plus spécifique, à la suite de la découverte de l'implication dans la physiopathogénie de la DMLA de polymorphismes de gènes codant pour des fractions du complément, de nombreuses thérapies ciblées sur le complément sont également en développement.

### Fluocinolone acétonide

Iluvien® (Alimera Sciences), tube non biodégradable rempli de 190  $\mu$ g de fluocinolone injecté en intravitréen, avec déjà une AMM européenne pour le traitement en

dernier recours de l'œdème maculaire diabétique (remboursement en attente) est actuellement en essai de phase II pour les patients atteints de DMLA atrophique.

### Acétate de glatiramère

L'acétate de glatiramère (Copaxone®, Teva Pharma) est un agent immuno-modulateur qui inhibe plusieurs cytokines. La constatation, dans un modèle animal de maladie d'Alzheimer, de diminution de formation de plaques ou dépôts amyloïdes contenant des médiateurs inflammatoires suggère une efficacité pour traiter la DMLA atrophique. Une étude de phase II/III est en cours pour évaluer son efficacité et sa tolérance pour stopper la progression de la DMLA, y compris la progression vers la forme exsudative.

### Sirolimus

Le sirolimus (ou rapamycine, Rapamune®, Pfizer), est un antibiotique (macrolide), également immuno-suppresseur, par inhibition de la protéine mTOR (*mammalian target of rapamycin* ou cible de la rapamycine chez les mammifères). Son spectre d'action est large : inhibition de l'inflammation, de l'angiogenèse, de la fibrose et de l'hyperperméabilité. Un essai de phase I/II, sous l'égide du National Eye Institute, n'a pas permis de retrouver d'intérêt pour éviter la progression de l'atrophie chez des patients atteints de DMLA atrophique (injection sous-conjonctivale tous les trois mois pendant deux ans), mais des résultats prometteurs sont observés en traitement de l'œdème maculaire diabétique ou des uvéites...

### Inhibiteurs du complément

- LFG316 (Novartis), administré par injections intravitréennes mensuelles, est un anticorps qui inhibe la fraction C5 du complément, actuellement étudié chez des patients avec atrophie géographique dans un essai de phase II.

Une autre anticorps monoclonal anti-C5 est en cours de développement par Alexion Pharmaceuticals : éculizumab (Soliris®). Mis sur le marché aux États-Unis pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne et de syndromes hémolytiques et urémiques atypiques, un essai de phase II (COMPLETE) a évalué la tolérance et l'efficacité de son administration intraveineuse chez des patients atteints de DMLA atrophique. Malheureusement, il n'a pas permis de démontrer d'efficacité sur le critère principal d'évaluation (pas de diminution significative du volume des drusen à six mois).

- ARC1905 (Ophthotech) est un aptamère anti-C5, administré par injections intravitréennes. Dans un essai de phase I/IIa, en combinaison avec le ranibizumab, il a été bien toléré chez des patients atteints de DMLA exsudative. Dans le sous-groupe de 43 patients naïfs, le traite-

ment combiné a permis d'observer un gain moyen d'acuité visuelle entre 11 et 15 lettres (selon la dose). Une nouvelle étude devrait donc débiter, évaluant ARC1905 en combinaison avec un anti-VEGF chez des patients « résistants » à une monothérapie par anti-VEGF, et/ou dans certaines formes cliniques particulières (telle que la vasculopathie polypoïdale). Pas de nouvelle par contre d'une autre étude de phase I, chez des patients avec drusen et/ou atrophie géographique...

- AL-78898A, anciennement appelé POT-4 (Apellis Pharmaceuticals et Alcon ; anciennement Potentia) est un peptide inhibant la cascade du complément en bloquant la transformation de la fraction C3 en C3a et C3b. Après injection intravitréenne, POT-4 forme un gel, permettant une relargage lent et prolongé. L'étude de phase I (ASaP) chez des patients atteints de DMLA exsudative a établi sa tolérance jusqu'à une dose de 1,05 mg. Il semble que deux études de phase II soient actuellement en cours, la première exploratoire pour établir le meilleur schéma posologique, la deuxième pour évaluer l'effet d'injections intravitréennes mensuelles pour ralentir la progression de l'atrophie géographique.

- Le lampalizumab, précédemment FCFD4514S (Genentech/Roche), est un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur D. Au terme de l'étude de phase Ib/II MAHALO, le lampalizumab, administré tous les mois en injections intravitréennes, a démontré, outre sa tolérance, sa capacité à ralentir de 20 % l'extension de plages d'atrophie géographique à 18 mois. Chez certains patients (identifiés par un biomarqueur et en fonction de leur acuité visuelle), la diminution de progression a même atteint 50 %. Une étude de phase III devrait démarrer courant 2014.

## Inhibiteurs du cycle visuel

Un des mécanismes impliqué dans la physiopathologie de la DMLA atrophique faisant intervenir l'accumulation de produits de dégradation du cycle visuel (notamment la lipofuscine et le chromophore A2E), plusieurs composés interfèrent avec le cycle visuel dans le but de préserver les photorécepteurs.

### Fenrétinide

Le fenrétinide (Sirion Therapeutics) administré par voie orale est un rétinol synthétique qui bloque le transport du rétinol vers l'épithélium pigmentaire. Expérimentalement, cela permet effectivement de diminuer la formation de chromophores (dont A2E). Chez un sous-groupe de patients atteints de DMLA atrophique et traités par 300 mg/j de fenrétinide, l'étude de phase II a montré une tendance à la réduction de la vitesse de croissance des

lésions atrophiques... mais elle a échoué à démontrer une différence significative versus le groupe témoin... tandis que des effets secondaires à type de moindre bonne vision en condition scotopique ont été rapportés.

### ACU-4429 ou Emixustat

Petite molécule non rétinolique développée par Acucela, inhibant la conversion du all-trans-retinol en 11-cis-retinol, administrée également par voie orale, l'emixustat permet également de limiter l'accumulation de déchets toxiques dans l'épithélium pigmentaire. Lors d'un essai de phase IIa chez 72 patients avec atrophie géographique, le profil de tolérance était satisfaisant. Un essai de phase IIb/III est en cours, afin d'évaluer la tolérance à plus long terme (2 ans) et l'efficacité sur le ralentissement de la progression de l'atrophie géographique, chez 440 patients.

### ALK-001

ALK-001 (Alkeus Pharmaceuticals) est une molécule de vitamine A modifiée (deutéree), empêchant la dimérisation responsable de la formation de A2E, mais sans altérer le fonctionnement du cycle visuel. Initialement prévu pour traiter la maladie de Stargardt, ce composé a démontré sa capacité à limiter l'accumulation de A2E dans un modèle de souris de maladie de Stargardt. Mais il pourrait également être bénéfique en cas de DMLA atrophique.

## Inhibiteurs des $\beta$ -amyloïdes

Comme dans la maladie d'Alzheimer, des dépôts amyloïdes s'accumulent lors du vieillissement rétinien, dans les drusen notamment. Lors de leur dégradation, ces dépôts génèrent des peptides qui s'agrègent en oligomères, toxiques pour les membranes cellulaires.

RN6G ou PF-4382923 (Pfizer) est un anticorps monoclonal évitant l'accumulation des  $\beta$ 40 et  $\beta$ 42 amyloïdes. Bien toléré lors des essais de phase I, les résultats de l'essai de phase II chez des patients atteints d'atrophie géographique ne sont pas connus.

GSK933776 est également un anticorps monoclonal modulant les niveaux de  $\beta$ -amyloïde. Un essai de phase II est actuellement en cours.

## Neuroprotection

À côté de la brimonidine (développée en injection intravitréenne dans un dispositif biodégradable type Ozurdex®), dont le développement est à l'arrêt, une approche intéressante est celle suivie par Neurotech. Ce laboratoire a développé un implant rempli de cellules d'épithélium pigmentaire génétiquement modifiées pour exprimer pen-

dant plus d'un an du CNTF (CNTF/NT501), neuroprotecteur inhibant l'apoptose dans des modèles animaux de dégénérescence rétinienne. Dans une étude de phase II chez des patients atteints d'atrophie géographique, si la différence d'acuité visuelle à un an entre patients traités et témoins n'était pas significative, un sous-groupe de patients (avec bonne acuité visuelle initiale) semblait réellement bénéficier de l'implant (maintien de la vision chez 100% des patients traités, contre seulement 55% des témoins), avec augmentation de l'épaisseur rétinienne... mais sans bénéfice concernant la progression des lésions atrophiques... Si le développement du CNTF dans cette plate-forme est peut-être compromis, notons que celle-ci peut être utilisée pour d'autres composés : sont déjà prévus un anti-VEGF (NT-503) et une combinaison anti-VEGF /anti-PDGF (NT-506)...

### En collyre ?

Outre les traitements eux-mêmes, de nombreux progrès sont aussi attendus dans les formes galéniques, permettant de limiter le recours aux injections intravitréennes dont le nombre croissant pourrait devenir problématique dans les années à venir : en attendant des formulations à libération prolongées, certaines formulations topiques ont déjà été envisagées...

OT-551 (Othera), prodrogue lipophile, convertie en Tempol-H aux propriétés anti-radicaux libres, anti-inflammatoire, anti-angiogénique et neuroprotecteur, n'a pas démontré son intérêt en traitement de l'atrophie géographique dans une étude de phase II (OMEGA), interrompue précocement. De même, l'essai de phase III (GATE) de AL-8309B ou tandospirone (Alcon), agoniste sélectif de la sérotonine 1A (protecteur contre stress oxydatif) a été précocement interrompu par manque d'efficacité.

Le développement du pazopanib topique, inhibiteur de tyrosine kinase (déjà commercialisé sous le nom de Votrient® par le laboratoire GSK dans le traitement de certains cancers), dont l'adjonction aux injections intravitréennes d'anti-VEGF ne semble pas permettre de gain d'efficacité ni réduction significative du nombre d'injections, a également été stoppé, au profit d'une utilisation systémique pour la DMLA exsudative.

Inversement, tandis que le développement de la squalamine (Evizon™) par voie systémique avait été interrompu par le laboratoire Genaera en 2007 après l'essai de phase II, en raison de résultats semblant insuffisants par rapport au ranibizumab, c'est par voie topique que le laboratoire Ohr tente de développer cette molécule inhibant de nombreux facteurs angiogéniques (VEGF, PDGF et bFGF) pour le traitement de la DMLA exsudative, avec des résultats de phase II attendus pour la fin de l'année...