

Perspectives thérapeutiques dans la DMLA

Karim Atmani

À l'heure actuelle, la prise en charge thérapeutique de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative repose presque entièrement sur l'administration intravitréenne d'anti-VEGF. Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), sécrété par les cellules de l'épithélium pigmentaire, est un acteur majeur de la néovascularisation rétinienne. Il induit, en réponse à l'ischémie rétinienne, une prolifération de cellules endothéliales et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Dès lors, la cascade de l'angiogenèse peut être bloquée en agissant directement sur la protéine du VEGF et c'est là le mode d'action des traitements actuels, à savoir le ranibizumab (Lucentis®), le bevacizumab (Avastin®, qui n'a pas l'AMM dans cette indication), et le pegaptanib de sodium (Macugen®). De nombreux traitements sont en cours d'évaluation et devraient dans les années à venir enrichir notre panoplie thérapeutique. Certains de ces traitements agissent à différents niveaux de la cascade de l'angiogenèse, mais d'autres mécanismes d'action sont aussi explorés.

DMLA exsudative

Demain, le VEGF-trap ?

Le VEGF-trap (Bayer-Regeneron) est une protéine de fusion qui agit comme un leurre de récepteur du VEGF. Cet antagoniste du VEGF va se lier avec une haute affinité à toutes les isoformes du VEGF-A ainsi qu'au *Placental Growth Factor* (PlGF). Les premiers résultats publiés des essais de phase II sont particulièrement encourageants. Dans l'étude multicentrique CLEAR-IT 2, 159 patients atteints de DMLA néovasculaire ont été randomisés en cinq groupes pour recevoir une dose de VEGF-trap de 0,5 ou 2 mg toutes les 4 semaines, ou bien de 0,5, 2 ou 4 mg toutes les 12 semaines. Après cette phase de traitement systématique, les patients ont été examinés tous les mois et réinjectés à la demande (schéma PRN) à la même dose qu'initialement jusqu'à la 52^e semaine. Après 12 semaines de traitement, l'acuité visuelle a augmenté de manière significative dans tous les groupes (5,7 lettres en moyenne) et cette amélioration s'est maintenue à 52 semaines (5,3 lettres). Cette augmentation a atteint 9 lettres à 52 semaines pour le groupe recevant 2 mg de VEGF-trap toutes les quatre semaines. Au terme de la

première année de traitement, 92 % des patients ont perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle (100 % pour le groupe 2 mg/4 semaines), et 22 % ont gagné au moins 15 lettres d'acuité visuelle (29 % pour le groupe 2 mg/4 semaines). Par ailleurs, l'épaisseur rétinienne centrale moyenne a diminué de 130 µm à la 52^e semaine et la surface de la membrane néovasculaire mesurée en angiographie à la fluorescéine s'est réduite de 2,21 mm² à la 48^e semaine (-3,41 mm² pour le groupe 2 mg/4 semaines). Le traitement a été bien toléré avec peu d'effets secondaires oculaires ou systémiques.

Ces résultats sont d'autant plus encourageants que seules deux injections en moyenne étaient nécessaires après la 12^e semaine, avec un intervalle moyen de 129 jours avant la première réinjection. Le VEGF-trap, qui devrait obtenir l'AMM en 2012-2013, permettra sans doute de diminuer le rythme des injections et d'espacer les contrôles comparativement au ranibizumab.

Le RNA interference

Il s'agit d'un processus catalytique qui permet à une molécule de siRNA (*Small Interfering RNA*) de faciliter le clivage de plusieurs milliers de molécules d'ARN messager (ARNm). Deux siRNA sont actuellement à l'étude pour le traitement de la DMLA néovasculaire : l'un cible le VEGF-A (bevasiranib, Opko) et l'autre cible le récepteur VEGF-R1 (AGN211745 ou SIRNA-027, Allergan).

Service d'Ophtalmologie du Pr Eric Souied, Centre hospitalier intercommunal de Créteil

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase

Plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase sont susceptibles de bloquer l'action des récepteurs VEGF-R1 et VEGF-R2. Parmi ceux-ci, le vatalanib (PTK787, Novartis) bloque la phosphorylation des récepteurs du VEGF et du PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*). Il est actuellement à l'étude après avoir démontré qu'il prévenait la néovascularisation rétinienne induite par l'ischémie chez la souris.

Les inhibiteurs de la multikinase

Ils sont également en cours d'évaluation, comme le TG100572 (TargeGen) ou le pazopanib (GW786034, GlaxoSmithKline) qui inhibe les récepteurs VEGF-R1, -R2 et -R3 et les récepteurs du PDGF.

Anti-PDGF

Le blocage du VEGF-A et du PDGF est plus efficace pour stopper la néovascularisation que le blocage du seul VEGF-A, au moins sur le plan expérimental. Le PDGF stimule l'angiogenèse et le recrutement des péricytes et son blocage pourrait entraîner une régression de la néovascularisation lorsque celle-ci n'est pas encore mature. L'aptamère E10030 (Ophthotech) est dirigé contre le PDGF. Dans l'étude de phase I, 59 % des patients traités par E10030 et ranibizumab ont gagné au moins 3 lignes d'acuité visuelle après 12 semaines de traitement. Dans le même temps, la surface de la membrane néovasculaire a diminué de 86 %. Une étude de phase II en cours évalue l'efficacité et la tolérance de l'aptamère E10030 associé au ranibizumab.

Le Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF)

C'est un facteur antiangiogénique qui contrecarre les effets du VEGF. Son administration est susceptible d'inhiber la croissance néovasculaire alors que de fortes doses de ce même agent pourraient avoir l'effet inverse. Il serait possible d'accroître la sécrétion locale de ce facteur en délivrant le gène du PEDF via un facteur adénoviral.

La voie du complément et le rôle de l'inflammation

La DMLA exsudative ne peut être réduite à sa seule composante vasculaire. Le rôle de l'inflammation est également important et de nombreux agents inhibiteurs du complément sont en cours d'investigation. C'est le cas du TA106 (Taligen), du POT-4 (Potentia) et de l'ARC1905 (Ophthotech). Le POT-4 cible le facteur C3 du complément. Il a pour avantage une grande biodisponibilité. Après injection dans le vitré, ce gel peut persister plus de six mois dans la cavité vitréenne. L'ARC1905 est un aptamère dirigé contre le facteur C5

du complément. Il prévient la formation des fragments C5a et MAC (*Membrane Attack Complex*). Le fragment C5a est pro-inflammatoire tandis que le MAC initie la lyse cellulaire et la libération de molécules proangiogéniques comme le PDGF et le VEGF. L'ARC1905 serait efficace aussi bien dans la DMLA exsudative que dans la DMLA atrophique.

Il existe également des arguments en faveur de l'implication de divers types de cellules inflammatoires dans la pathogenèse de la DMLA exsudative. Il est ainsi possible de cibler les leucocytes ou les molécules d'adhésion impliquées dans leur recrutement pour obtenir un effet thérapeutique. Le blocage de la protéine 1 d'adhésion vasculaire, une molécule d'adhésion cellulaire endothéliale, réduit la surface de la néovascularisation choroïdienne, la diffusion de fluorescéine et l'accumulation des macrophages, tout en réduisant l'expression des médiateurs de l'inflammation, comme le facteur- α de nécrose tumorale, la protéine 1 chémo-attractante des monocytes ou la molécule 1 d'adhésion intercellulaire.

Le blocage des intégrines

Les intégrines sont des molécules d'adhésion cellulaire qui jouent un rôle dans la signalisation et la modulation des activités en aval de la production du VEGF. Les intégrines $\beta 1$ jouent un rôle dans la maturation et la structuration néovasculaires. Le blocage des intégrines inhibe ainsi la prolifération endothéliale et induit une apoptose. Le volociximab (M200, Ophthotech) est un anticorps monoclonal qui se lie avec une haute affinité à l'intégrine $\alpha 5 \beta 1$ empêchant sa liaison à la fibronectine. Administré par voie intraveineuse ou intravitréenne, il inhibe fortement la néovascularisation rétinienne chez le lapin. Une étude de phase I associant le volociximab et le ranibizumab est en cours.

À cette liste non exhaustive, il faut ajouter de nombreux agents comme les inhibiteurs de la formation des microtubules (combretastatine), les traitements à base d'acide nucléique, les agonistes du *Proliferator-Activated Receptor*, et le sirolimus (rapamycine, Macu-Sight/Santen). Le sirolimus inhibe la molécule mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*) qui est une protéine kinase qui régule la prolifération, la mobilité et la survie cellulaires.

DMLA atrophique

La micronutrition oculaire

Les résultats de l'étude AREDS montrent que l'administration à hautes doses de vitamine C, de vitamine E, de bêta-carotène, de zinc et de cuivre diminue

Dossier

de 25 % le risque de développer une DMLA avancée chez les patients à haut risque. La prise de compléments alimentaires ne semble pas apporter de bénéfice chez les patients non à risque. D'autres études suggèrent que la supplémentation en pigments xanthophylles ou en acides gras oméga-3 aurait un effet bénéfique.

Le fenrétinide

Ce dérivé rétinol synthétique réduit les dépôts de lipofuscine en interférant avec les protéines de transport de la vitamine A, les fluorophores. Cette molécule est susceptible de freiner l'évolution de la DMLA atrophique.

La prodrogue OT-551

Elle agit contre le stress oxydatif. Dans une étude de phase II, l'administration topique de cet agent chez des patients atteints d'atrophie géographique a été bien tolérée, mais ce mode d'administration n'a pas fait la preuve de son efficacité.

De nombreuses molécules en cours d'évaluation

Le traitement de la DMLA exsudative repose encore largement sur l'administration intravitréenne de deux molécules aux effets comparables, le ranibizumab et le

bevacizumab. Le VEGF, important médiateur de l'angiogenèse, reste donc une cible thérapeutique de choix. De nouvelles molécules, souvent dérivées de la recherche antitumorale, sont en cours d'évaluation. Certaines ont une action complémentaire à celle des anti-VEGF en inhibant divers médiateurs de l'angiogenèse comme le PDGF ou les intégrines $\alpha 5 \beta 1$, ce qui peut ouvrir la voie à des traitements combinés en vue d'une plus grande efficacité thérapeutique. D'autres traitements, comme les inhibiteurs de l'inflammation, pourraient freiner davantage la progression de la DMLA s'ils sont associés aux anti-VEGF. Les nombreuses études en cours répondront sans doute à ces questions et ouvriront, il faut l'espérer, des perspectives thérapeutiques dans la DMLA atrophique.

Bibliographie

Heier JS, Boyer D, Nguyen QD, Marcus D, Roth DB, Yancopoulos G, Stahl N, Ingerman A, Vittori R, Berliner AJ, Yang K, Brown DM; CLEAR-IT 2 Investigators. The 1-year results of CLEAR-IT 2, a phase 2 study of vascular endothelial growth factor trap-eye dosed as-needed after 12-week fixed dosing. *Ophthalmology* 2011;118(6):1098-106.

Querques G, Avellis FO, Querques L, Bandello F, Souied EH. Age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2011;5:593-601.

Zarbin MA, Rosenfeld PJ. Pathway-based therapies for age-related macular degeneration: an integrated survey of emerging treatment alternatives. *Retina* 2010;30(9):1350-67.