

Perspectives thérapeutiques dans la DMLA

Céline Terrada

De nombreux traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) de forme exsudative ou non exsudative sont à un stade de développement préclinique ou dans les étapes précoces des essais cliniques. Nous allons revoir les traitements de la DMLA déjà établis ou émergents en fonction de leur mode d'action basé sur la physiopathologie de la maladie. Ces informations sont intéressantes pour le développement rationnel des thérapies combinées.

Les antioxydants

- Une étude de phase II, OMEGA, récemment terminée, s'est intéressée à la prodrogue **OT 551** agissant contre le stress oxydatif. Celle-ci pénètre l'œil où elle est convertie en drogue active (Tempol-H). En plus de son action contre les radicaux libres, elle possède des effets anti-inflammatoires, antiangiogéniques et neuroprotecteurs. Administré en collyre, le traitement est bien toléré. L'OT 551 n'a pas réduit la progression de l'atrophie géographique après 18 mois. L'échec de ce traitement peut être dû à un problème de délivrance du principe actif dans le segment postérieur ou au mécanisme d'action lui-même.
- L'étude épidémiologique ALIENOR portant sur 963 sujets confirme que les apports élevés en **oméga-3** sont corrélés à un moindre risque de MLA. Une autre étude récente, PIVAMOSA suggère que la densité du pigment maculaire serait liée au statut en acides gras oméga-3 à longue chaîne.

Les modulateurs du cycle visuel

Ils ont pour but de réduire l'accumulation des fluo-phores toxiques et de lipofuscine dans les cellules de l'épithélium pigmentaire.

- Le **fenrétinide** déplace le all-trans-retinol du RBP (*Retinol Binding Protein*) dans le sang. Un essai de phase II est en cours. Les patients reçoivent par voie orale le placebo, 100 ou 300 mg de traitement. Les résultats préliminaires sont encourageants.

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

- Un autre modulateur du cycle visuel est l'**acide 13-cis rétinolique** ; il induit des effets secondaires (nyctalopie).

Les agents anti-inflammatoires

Les corticostéroïdes ont un grand nombre d'effets antiangiogéniques.

- L'**iluvien** (180 µg d'acétonide de fluocinolone) est administré par voie intravitréenne. Un essai de phase II est en cours impliquant 40 patients suivis pour une atrophie géographique bilatérale. L'œil non injecté sert de propre contrôle.
- **POT-4** (Potentia Pharmaceuticals) est dirigé contre le facteur C3 du complément. L'intérêt de ce traitement réside dans sa biodisponibilité. Après injection dans le vitré, ce gel à libération prolongée peut persister dans la cavité vitréenne pendant plus de six mois.
- Un autre agent, **ARC1905** (Ophthotech) est un aptamère dirigé contre le facteur C5 du complément. Les néovaisseaux expérimentaux traités par un inhibiteur du facteur C5 sont beaucoup moins étendus sur les coupes histologiques. Chez l'homme, dans une étude de phase I/II, cet inhibiteur administré en intravitréen est détecté à une dose moyenne dans le sérum et permet une amélioration modérée de l'acuité visuelle pendant trois mois. Celle-ci est parallèle à la disparition de l'œdème maculaire cystoïde sur les coupes OCT.
- Le CFH module localement l'activation du C3. Une protéine recombinante humaine, **rhCFHp** (Ophtherion), peut être administrée par voie intraveineuse ou par IVT.

Dossier DMLA

Les agents neurotrophiques

- Le **CNTF** (*Ciliary Neurotrophic Factor*) réduit la perte de photorécepteurs dans plusieurs modèles animaux. Il est administré par injection intravitréenne dans un dispositif à libération prolongée. Une étude de phase II a montré l'efficacité de ce traitement.
- L'activation du récepteur au VEGF et de plusieurs autres molécules de signalisation en aval est dépendante des tyrosines kinases. L'inhibition de l'activité des tyrosines kinases préviendrait la croissance vasculaire et l'hyperperméabilité. Plusieurs molécules sont à l'essai : le **pazopanib** (GlaxoSmithKline) administré par voie intravitréenne, le **TG100801** (TargeGen) administré par voie topique, le **vatalanib** (Novartis) administré par voie orale, le **AG013958** (Pfizer) et le **AL39324** (Alcon) délivrés par voie péri-oculaire. L'administration orale d'un tel traitement pourrait avoir un intérêt dans les formes bilatérales de la maladie.

Les agents antiangiogéniques

Production de facteur angiogénique intracellulaire

Le processus par lequel le VEGF est généré et l'angiogénèse induite sont l'aboutissement d'une cascade complexe d'événements. Chaque étape offre des possibilités thérapeutiques. L'activation de cette cascade de signalisation produit en bout de chaîne le VEGF. Un point clé de cette cascade implique la molécule mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin* – cible de la rapamycine chez les mammifères). mTOR est une protéine kinase qui régule la prolifération cellulaire, la mobilité, la survie et la synthèse des protéines. Cela conduit à l'activation de la transcription de plusieurs gènes, incluant ceux qui produisent le VEGF. Plusieurs agents ont été développés pour cibler cette portion de la cascade, le **sirolimus** (rapamycin, MacuSight/Santen) et l'**everolimus** ou RAD001 (Novartis).

Facteur angiogénique extracellulaire

- Le PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*) est responsable du recrutement, de la croissance et de la survie des péricytes. Il régule la maturation vasculaire. **E10030** est un aptamère qui inhibe le PDGF. Une étude est en cours pour évaluer son efficacité en association avec le ranibizumab (*cf infra*).
- Le PEDF (*Pigment Epithelium-Derived Factor*) est un inhibiteur naturel de l'angiogénèse. Son taux est significativement diminué dans les yeux atteints de DMLA. **Ad-PEDF 11D** est un traitement par injection intravitréenne ou périoculaire qui délivre le gène du

PEDF grâce à un vecteur viral. Il induit une production locale de PEDF. Une étude a montré l'absence de toxicité du traitement.

Les cellules endothéliales

Activation des cellules endothéliales

Le **pazopanib** (GlaxoSmithKline) est un inhibiteur des tyrosines kinases qui bloque l'action des VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3. Il a été testé localement dans un essai de phase II. D'autres inhibiteurs des tyrosines kinases, le **valatanib** (PTK787, Novartis) et l'**AL 39324** (Alcon) sont en cours d'études.

Migration des cellules endothéliales

Une famille de protéines transmembranaires, les intégrines, a un rôle dans la signalisation et la modulation des activités en aval de la production du VEGF. Plusieurs agents sont en cours d'étude.

- Le **JSM6427** (Jerini), est un antagoniste spécifique de l'intégrine $\alpha 5\beta 1$. Il est utilisé dans un essai de phase I après injection intravitréenne unique ou multiple. L'avantage de cette molécule est d'inhiber les effets des facteurs de croissance et des cytokines autres que le VEGF qui promeuvent l'angiogénèse, l'inflammation et la fibrose.
- Un autre antagoniste des intégrines est le **volociximab** (Ophthotech), un anticorps monoclonal de haute affinité qui se lie aux intégrines $\alpha 5\beta 1$, bloquant leur liaison à la fibronectine. Un essai de phase I associant le volociximab et le ranibizumab chez des patients atteints de DMLA exsudative est en cours.

Remodelage de la matrice extracellulaire

La sphingosine-1-phosphate (S1P) est une molécule extracellulaire de signalisation et de régulation impliquée dans la prolifération et la migration cellulaires. La S1P est le ligand extracellulaire de la protéine G couplée au récepteur lysophospholipide EDG-1. Le rôle de la S1P et de ses récepteurs a été démontré dans la néovascularisation, la fibrose et l'inflammation dans la DMLA. **Sonepcizumab** (LT1009) est un anticorps humanisé monoclonal de haute spécificité dirigé contre S1P. Administré en injection intravitréenne, il inhibe les néovaisseaux dans les modèles murins. Les données précliniques sur ce traitement sont encourageantes. Une étude de phase I le concernant est en cours de recrutement.

Les traitements combinés

• *Anti-VEGF et thérapie photodynamique (PDT)* (études DENALI, RADICAL, MONT BLANC)

Les associations anti-VEGF et PDT n'ont pas montré de bénéfice supplémentaire par rapport à une monothérapie par Lucentis®.

• *Anti-VEGF et irradiation*

Deux approches s'opposent : la première utilise une irradiation interne après vitrectomie (NeoVista), la deuxième une irradiation externe (Oraya Therapeutics). Dans une étude de phase III (CABERNET), l'association irradiation épirétinienne et anti-VEGF semble réduire le nombre d'IVT d'anti-VEGF. Les résultats sont attendus au milieu de l'année 2011.

• *Lucentis® et modulateurs de l'inflammation*

Différents modulateurs de l'inflammation peuvent être associés :

- implants stéroïdiens (Alimera Sciences/Allergan),

- inhibiteurs de la cascade du complément : facteur C3 (Potentia/Alcon), facteur C5 (Alexion/Jerini/Ophthotech), facteur H (Ophtherion), facteur D (Genentech).

• *Anti-PDEF et Lucentis® : une nouvelle association*

E10030 est un anti-PEDF (*Platelet-Derived Growth Factor*) développé dans le traitement de la DMLA en association avec les anti-VEGF.

Un essai de phase I (22 patients) a évalué la tolérance et la sécurité d'utilisation du traitement après injection intravitréenne en association avec le Lucentis® lors d'un suivi de trois mois. Dans 91 % des cas, il existe une diminution de la surface néovasculaire lors des contrôles angiographiques.

Un essai comparatif de phase II (REGRESS), randomisé en double insu, évaluant la tolérance et l'efficacité de l'injection intravitréenne de E10030 associée au ranibizumab chez des patients atteints de DMLA, vient de débiter (OPH1001).

Formation des tubules

Le **fosbretabulin** est un nouvel agent antivasculaire qui a pour cible les cellules endothéliales des vaisseaux anormaux. Son métabolite actif, la combretastatin A4, se lie à la tubuline et inhibe l'assemblage des microtubules conduisant à l'occlusion de la lumière des vaisseaux sanguins prolifératifs. Une étude de phase II est en cours pour évaluer ce traitement administré par voie intraveineuse en cas de vasculopathie polyoïdale choroïdienne.

Stabilisation vasculaire

Le recrutement des péricytes est une étape critique dans la maturation vasculaire. **E10030** (Ophthotech) est un aptamère qui inhibe le PDGF.

L'ère des voies de traitement des DMLA précoces et tardives a débuté. À chaque étape de la physiopathologie peut être développée une stratégie thérapeutique.

Pour en savoir plus

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