

## Place des traitements combinés

Hassina Mahiddine-Bouziid

**L**a dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative a une pathogénie multifactorielle et complexe qui induit une prolifération néovasculaire, une hyperperméabilité vasculaire, des dépôts extracellulaires, fibrose et inflammation.

Le traitement standard actuellement admis est représenté par les injections intravitréennes répétées d'anti-VEGF dont le chef de file est le ranibizumab 0,5 mg (Lucentis®) (études ANCHOR et MARINA). Mais à quel rythme ? Et pendant combien de temps ?

L'objectif d'une combinaison de traitements est avant tout d'améliorer l'efficacité tout en allégeant la prise en charge (réduction de la fréquence des visites et des injections, diminution des risques et du coût de traitement). L'association de plusieurs agents thérapeutiques a pour objectif d'obtenir un effet complémentaire afin d'optimiser le bénéfice clinique.

Différents traitements ont été étudiés en association dans la prise en charge thérapeutique de la DMLA exsudative :

- les anti-VEGF qui agissent en bloquant l'action du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) régulateur de l'angiogenèse et de la perméabilité des néovaisseaux ;
- la photothérapie dynamique (PDT) à la vertéporfine (Visudyne®) qui réduit la diffusion par occlusion des vaisseaux néoformés ;
- les glucocorticostéroïdes (dexaméthasone) utilisés dans la DMLA exsudative pour leur action anti-inflammatoire, angiostatique et anti-œdémateuse.

Afin d'évaluer l'opportunité de telles associations, un programme de développement représenté par les études SUMMIT a permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association PDT-ranibizumab dans la DMLA et la vasculopathie polyophtalmique. Il s'agit des études MONT BLANC, DENALI et EVEREST.

L'étude RADICAL a étudié une trithérapie : ranibizumab-PDT-dexaméthasone.

### Étude MONT BLANC

Il s'agit d'une étude de phase II, randomisée, en double insu, multicentrique (12 pays européens) comprenant deux bras : PDT + ranibizumab *versus* ranibizumab en monothérapie. Le schéma comporte une phase d'induction par trois injections de ranibizumab à un mois d'intervalle pour les deux bras et une PDT à fluence standard pour le groupe de traitement combiné le jour de la première injection de ranibizumab. Le retraitement est effectué sur des critères OCT et/ou angiographiques.

Les résultats à 12 mois retrouvent une acuité visuelle similaire dans les deux groupes. L'analyse *post hoc* a montré une tendance (statistiquement non significative) vers un moindre taux de retraitement par ranibizumab dans le groupe traitement combiné.

### Étude DENALI

Il s'agit d'une étude de phase II, multicentrique (États-Unis et Canada), contrôlée en double insu, qui a évalué l'efficacité du ranibizumab + PDT fluence standard ou ranibizumab + PDT fluence réduite en phase d'induction puis à la demande *versus* ranibizumab en injections fixes mensuelles pendant 12 mois.

Les résultats à 12 mois retrouvent dans les groupes

traitement combiné une acuité visuelle significativement inférieure au groupe monothérapie. La PDT à fluence réduite n'apporte pas de bénéfice clinique par rapport à la PDT à fluence standard.

Les traitements combinés ranibizumab + PDT ont été bien tolérés.

## Étude EVEREST

Cette étude randomisée multicentrique en double insu a étudié l'effet de la PDT fluence standard seule ou associée au ranibizumab *versus* ranibizumab en monothérapie dans la vasculopathie polypoïdale symptomatique.

Les résultats à 6 mois ont retrouvé une bonne tolérance des trois schémas thérapeutiques.

L'étude a montré la supériorité du traitement combiné PDT-ranibizumab en injections intravitréennes pour le critère régression complète des polypes à six mois et une tendance à un gain d'acuité visuelle supérieur.

Le nombre d'injections a été inférieur dans le groupe traitement combiné.

## Étude RADICAL (*Reduced fluence visudyne-Anti VEGF-Dexamethasone In Combination for AMD Lesions*)

Cet essai de phase II multicentrique randomisé a évalué la monothérapie (ranibizumab) *versus* une bithérapie (PDT demi-fluence puis ranibizumab) ou une trithérapie (associant PDT quart de fluence puis ranibizumab, puis dexaméthasone ; ou combinant PDT demi-fluence puis ranibizumab, puis dexaméthasone).

Les résultats à 12 mois retrouvent une tendance à l'amélioration de l'acuité visuelle (mais non significative) dans le groupe trithérapie combinant PDT demi-fluence puis ranibizumab, puis dexaméthasone avec une bonne tolérance du traitement.

Les résultats à 24 mois montrent que la trithérapie réduit significativement le nombre de retraitements par rapport au groupe monothérapie ranibizumab, mais le gain d'acuité visuelle est identique.

## Autres études en cours

D'autres études pilotes ou de phase I associent aux anti-VEGF d'autres agents thérapeutiques.

L'étude ERIE a évalué l'association de ranibizumab et d'un implant intravitréen de dexaméthasone (Ozur-

dex®). Elle permet de réduire le nombre d'injections de ranibizumab et améliore les résultats anatomiques, notamment l'épaisseur rétinienne. Le traitement est bien toléré.

L'association d'anti-VEGF à la radiothérapie, aux anti-PDGF et à l'anti-facteur 5 du complément, est en cours d'évaluation.

## Conclusion

Ces études randomisées font apparaître que les traitements combinés dans la DMLA exsudative n'apportent pas de bénéfice suffisant par rapport au ranibizumab en monothérapie, malgré la tendance à la réduction du nombre d'injections nécessaire.

La trithérapie semble plus prometteuse, mais il convient de peser le rapport bénéfice/risque de l'utilisation des implants intravitréens de corticostéroïdes par des études randomisées.

Le traitement combiné PDT + ranibizumab trouve sa meilleure indication dans le cas particulier de la vasculopathie polypoïdale (étude EVEREST).

D'autres essais cliniques randomisés (dont certains sont en cours) employant la radiothérapie, les anti-PDGF (*platelet-derived growth factor*), les facteurs anti-complément, les inhibiteurs de la tyrosine kinase et d'autres inhibiteurs de cytokines comparés au traitement de référence sont nécessaires pour déterminer le traitement optimal pour les patients atteints de DMLA exsudative.

Il serait également intéressant de séparer les réponses thérapeutiques selon les formes cliniques de DMLA exsudative (détachement de l'épithélium pigmentaire, néovaisseaux pré- ou sous-épithéliaux, anastomose chorioretinienne...) d'où l'intérêt d'un diagnostic précis grâce aux techniques d'imagerie innovantes et en perpétuelle évolution qui sont à notre disposition.

### Pour en savoir plus

Brown DM, Michels M, Kaiser PK *et al.* Ranibizumab *versus* verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two years results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116(1):57-65.e5

Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1419-31.

Shah GV, Sang DN, Hughes MK. Verteporfin combination regimens in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2009;29:133-48.

Spaide RF. Rationale for combination therapy in age-related macular degeneration. *Retina* 2009;29(6 suppl):S5-7.