

Les nouveaux traitements dans la DMLA exsudative

Alexandre Pedinielli

Depuis que les anti-VEGF ont créé une véritable révolution dans la prise en charge de la DMLA exsudative, notre exigence et celle des patients ont évolué. Alors que nous nous satisfaisions tous il y a neuf ans de parvenir à contrôler une exsudation avec des injections intravitréennes mensuelles, l'objectif est aujourd'hui d'alléger au maximum le poids de la prise en charge et de la rendre plus efficace.

Si l'adaptation du schéma thérapeutique au profil du patient et à sa maladie peut en partie répondre à ce problème, les résultats des études sur de nouvelles molécules actives plus longtemps ou ayant des voies d'administration moins invasives sont très attendus. Nous souhaitons également toujours plus d'efficacité et la prise en charge de la fibrose sous rétinienne apparaît aujourd'hui comme étant un élément majeur pour le pronostic visuel. Dans cette voie aussi, la recherche est en marche.

Les nouveaux anti-VEGF

L'abicipar pegol (Allergan)

Cette molécule est la première de la prometteuse famille des DARPins (*Designed Ankyrin Repeat Proteins*) qui sont une nouvelle classe de protéines de petite taille créées par génie génétique ayant une très forte affinité pour leur cible. L'étude de phase 2 (REACH) a retrouvé après 20 semaines de traitement, une amélioration de 9,0 lettres dans le groupe abicipar pegol 2,0 mg contre 4,8 lettres dans le groupe ranibizumab et ce, avec une durée d'action plus longue de l'abicipar. Une étude de phase 3, comparant l'abicipar toutes les huit ou douze semaines au ranibizumab mensuel, est en cours. Une molécule de la famille des DARPins associée à une molécule anti-PDGF ainsi qu'une DARPins avec système de libération prolongé sont également en cours de développement.

RTH 258® (brolucizumab - Novartis)

Le RTH 258 est un nouvel anti-VEGF ayant une très forte affinité pour le VEGF. Ce fragment d'anticorps humanisé a la propriété d'être plus petit que les anti-VEGF déjà disponibles (*figure 1*) et les doses délivrées peuvent ainsi

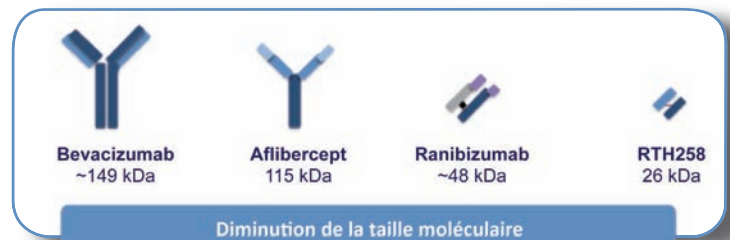


Figure 1. Comparaison de la taille moléculaire du RTH 258 avec celle des autres anti-VEGF déjà disponibles.

être 10 à 20 fois supérieures à celles des anti-VEGF actuellement utilisés. Dans l'étude OSPREY qui comparait cette nouvelle molécule à l'aflibercept, 50% des patients traités par le RTH 258 étaient contrôlés par une seule injection trimestrielle. Le pourcentage des patients n'ayant plus de signe exsudatif à douze mois était plus important sous RTH 258 que sous aflibercept. Une étude de phase 2 [1] comparée au ranibizumab a également retrouvé des résultats prometteurs et deux études de phase 3 sont actuellement en cours.

Le ziv-aflibercept (Zaltrap®)

Le ziv-aflibercept est une formulation d'aflibercept hyper osmotique actuellement utilisée dans le traitement du cancer colorectal et dont le coût est bien inférieur à celui de l'aflibercept habituel, ce qui rappelle le débat entre bévacizumab et ranibizumab... Des études préliminaires de phase 1 ont montré une amélioration de l'acuité visuelle et l'absence de toxicité en ERG du ziv-aflibercept. L'étude de phase 2 est en cours.

Service universitaire d'ophtalmologie CHI, Créteil

Dossier

Les anti-PDGF

Le Fovista® (E10030, Ophthotech)

Le PDGF (*Platelet-derived growth factor*) a pour rôle de recruter des péricytes afin de stabiliser les néovaisseaux [2] (figures 2 et 3). Il joue également un rôle dans le développement de la fibrose sous-rétinienne. Le Fovista est l'anti-PDGF qui a été pour le moment le plus étudié et dont les résultats des études de phase 3 sont attendus avec impatience. Pour le moment, l'étude de phase 2 a retrouvé que les patients recevant l'association ranibizumab+Fovista avaient un gain à 24 semaines entre 8,8 et 10,6 lettres selon la dose utilisée, contre 6,5 lettres pour ceux recevant un traitement par ranibizumab seul. De plus, les patients recevant la bithérapie avaient un score de fibrose sous-rétinienne statistiquement inférieur aux patients sous monothérapie.

Une autre étude a également montré l'intérêt d'un traitement par Fovista effectué 24 heures avant une injection combinée de Fovista et d'anti-VEGF chez des patients résistants aux traitements habituels. Ce prétraitement, qui permettrait de rendre les néovaisseaux plus sensibles à l'action des anti-VEGF, a permis d'obtenir des gains d'acuité visuelle assez prometteurs puisque le gain était de 20 lettres à 18 mois dans le groupe prétraité contre uniquement 1,6 lettre dans le groupe ayant reçu le traitement combiné Fovista+anti-VEGF.

REGN2176-3® (Rinucumab)

Il s'agit d'un anticorps dirigé contre le récepteur bêta du PDGF développé par Bayer/Regeneron. Les résultats de l'étude de phase 2 CAPELLA, qui comparait l'efficacité d'un traitement par aflibercept seul contre un traitement combiné par aflibercept/Rinucumab, a retrouvé des résultats décevants puisque le gain d'acuité visuelle était inférieur dans le groupe traité par combithérapie (5,8 contre 7,2 lettres).

Les nouvelles classes thérapeutiques

L'anti-angiopoïétine : RG77-16

Roche a développé un anticorps « bispécifique » capable de fixer à la fois le VEGF-A et l'angiopoïétine [3]. L'étude de phase 1 a montré une tolérance satisfaisante avec des gains d'acuité visuelle intéressants qui doivent être confirmés par l'étude de phase 2.

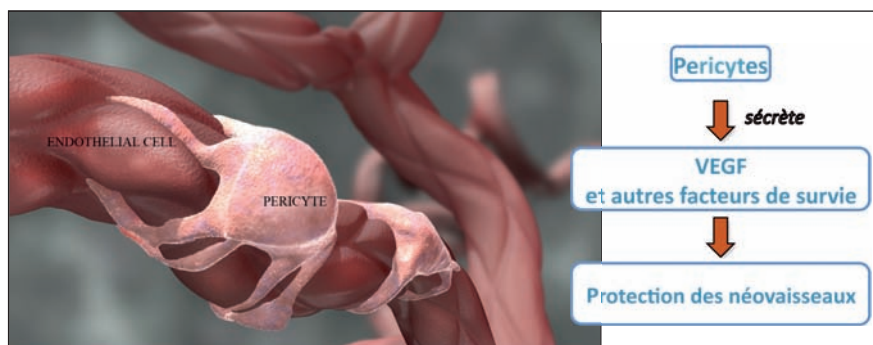


Figure 2. Protection d'un néovaisseau par un péricyte recruté grâce à l'action du PDGF.

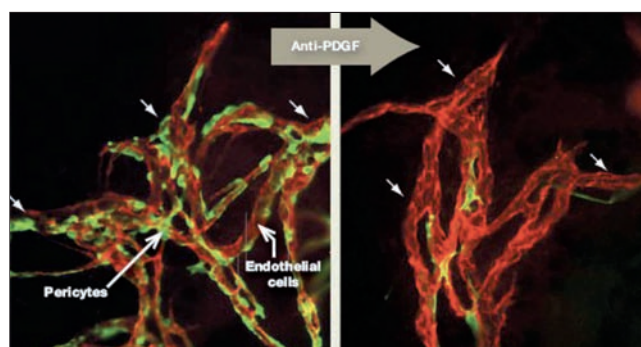


Figure 3. Disparition des péricytes sous l'action du Fovista®.

L'anti-facteur tissulaire : ICON-1

Le facteur tissulaire est surexprimé dans le vitré des patients atteints de DMLA exsudative et dans les néovaisseaux. L'étude de phase 1 a retrouvé une bonne tolérance et un gain d'acuité visuelle grâce à un traitement par ICON-1 en monothérapie. Pour cette molécule également, l'étude de phase 2 est également en cours.

Les nouveaux modes d'administration

Un traitement oral : le X82

Le X82 est un inhibiteur de la tyrosine kinase déjà utilisé pour le traitement de certains cancers et qui bloque notamment la voie de transduction du VEGF et du PDGF en agissant directement sur leurs récepteurs. Dans l'étude de phase 1, 80% des 25 patients inclus n'ont eu besoin d'aucune injection intravitréenne. 30% des patients sont cependant sortis de l'étude en raison d'effets indésirables généraux.

Un traitement topique : le collyre à la squalamine OHR-102

La squalamine est un inhibiteur intracellulaire du VEGF, PDGF et du bFGF. Dans l'étude de phase 2 IMPACT, 42% des patients recevant ce traitement collyre associé à des IVT d'anti-VEGF avaient un gain d'au moins 3 lignes d'acuité visuelle à 9 mois contre seulement 28% des patients traités par anti-VEGF seuls. L'étude de phase 3 est également en cours.

La technologie cellulaire encapsulée

Le NT-503 est un programme développé par Neurotech qui consiste à suturer à la sclère, une capsule contenant des cellules qui vont produire un récepteur soluble du VEGF pendant deux ans. Les études de phase 1 et 2 sont toujours en cours.

L'implant rechargeable

Le «*port delivery system*» de Genentech est un système placé chirurgicalement en pars plana qui peut être rechargé afin de délivrer en continu du ranibizumab à dose efficace. Pendant l'étude de phase 1, il y a eu un cas d'endophtalmie, une cataracte traumatique et un cas d'hémorragie intravitréenne persistante. L'étude de phase 2 est elle aussi en cours.

La pompe rechargeable

L'«*Ophthalmic MicroPump System*» (Replenish) (figure 4) est une pompe rechargeable initialement développée pour le traitement du glaucome. La canule, insérée en pars plana, permet de délivrer en intravitréen et en continu des microdoses programmées et contrôlables à distance. Une

étude de faisabilité avec du ranibizumab chez des patients ayant un œdème maculaire diabétique n'a pas montré d'effets indésirables sérieux. Cette méthode d'administration serait évidemment intéressante dans le traitement de la DMLA exsudative.

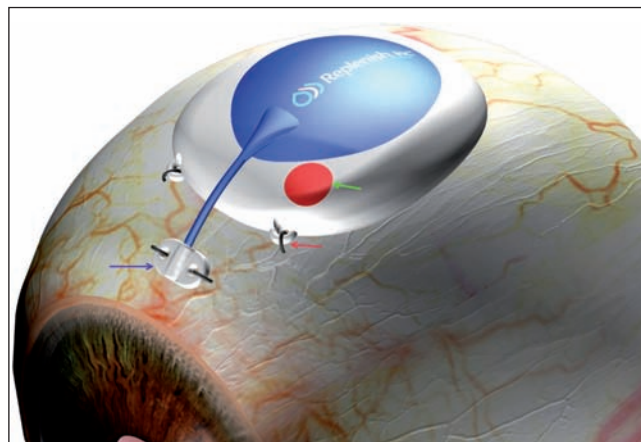


Figure 4. L'«*Ophthalmic MicroPump System*» est placé chirurgicalement et suturé à la sclère (flèche rouge). Il délivre le produit souhaité dans la cavité intravitréenne via une canule passant par la pars plana (flèche bleue). Un réservoir permet le rechargement rapide via une aiguille 31G. (flèche verte).

Conclusion

En conclusion, il existe de nombreuses voies de recherche qui pourraient fortement modifier la prise en charge de la DMLA exsudative à l'avenir, en rendant la prise en charge moins lourde et surtout plus efficace.

Références bibliographiques

- Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G *et al.* Single-chain antibody fragment vegf inhibitor rth258 for neovascular age-related macular degeneration: a randomized controlled study. *Ophthalmology*. 2016;123(5): 1080-9.
- Mitchell TS, Bradley J, Robinson GS *et al.* RGS5 expression is a quantitative measure of pericyte coverage of blood vessels. *Angio-*

genesis. 2008;11:141-51.

- The novel bispecific monoclonal anti-VEGF/anti-Ang2 antibody RG7716 shows promise in wet age-related macular degeneration patients with suboptimal response to prior anti-VEGF monotherapy. Usha Chakraverthy Communication orale ARVO 2016.