

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 21 Septembre 2016  
Par Mr. SOREK Thomas**

---

**Les traitements de la DMLA exsudative :  
Quelles évolutions passées et à venir ?**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Madame le professeur Gras Hélène,  
Professeur des Universités  
Université de Lille II

**Assesseur(s) :**

Monsieur Bertin Benjamin  
Maitre de Conférences  
Université de Lille II

**Membre(s) extérieur(s) :**

Madame Beaufiles Armelle  
Directeur des Affaires médicales ophtalmologie  
Laboratoire Bayer



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Eric KERCKHOVE
	Professeur Eric BOULANGER
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Damien CUNY
	Professeur Benoit DEPREZ
	Professeur Murielle GARCIN
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

## Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

---

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie

M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

---

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

---

### **Professeurs Agrégés**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

---

## Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

## Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

## Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

## AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

A mon président de thèse,

**Madame le professeur Hélène GRAS**

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse, et je vous en remercie.

Vous m'avez guidé avec bienveillance tout au long de vos enseignements et particulièrement au cours de ma spécialisation en filière industrie. J'ai apprécié nos échanges et votre disponibilité et je regrette de ne pas avoir pu bénéficier d'avantage de vos enseignements et de votre expertise dans des domaines aussi diverses que variés.

Veillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect, ainsi que mes vœux de bonheur pour ce départ en retraite annoncé.

### **A Monsieur Benjamin Bertin**

Je te remercie d'avoir accepté de siéger à mon jury et j'en suis très fier et honoré.

Je te suis très reconnaissant pour ton soutien et ta pédagogie apportée tout au long de ces années passées à la faculté comme en dehors. Nous voici comme à la fin d'un parcours et j'espère que nous aurons encore l'occasion de partager de nouvelles parties.

Reçois ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon admiration, ainsi que tous mes vœux de bonheur et de réussite au sein de cette faculté.

### **A Madame Armelle Beaufile**

Tu m'as fait l'immense honneur et privilège d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, mais aussi d'être présente aujourd'hui malgré un agenda débordant de tâches et de congrès.

Depuis ses quelques années dans le domaine de la rétine médicale, je souhaitais te faire part de ma profonde reconnaissance pour l'apprentissage que tu as pu m'apporter. Ces heures de présentations ou encore ces jours et semaines passés dans les congrès en France et à l'étranger en faisant « le marché de nouveautés » m'ont été des plus enrichissantes.

Je te remercie pour ton soutien apporté au cours de mon développement professionnel dans ce laboratoire mais aussi pour tes conseils et ta passion pour ce domaine.

**A mes parents,**

Maman, je sais que depuis ces presque dix-huit années tu es restée parmi nous, pour nous soutenir, nous pousser à aller toujours plus loin, nous motiver et surtout nous réconforter d'où tu es. Je te dédis ce travail, tu resteras dans nos cœurs à jamais.

Papa merci de m'avoir accompagné et soutenu durant toutes ces années d'études, ton aide a été des plus importantes. Je pense que le relais est passé et que tu as su accomplir cette mission, MERCI.

Je vous aime fort.

.

A mon frère Pierre,

A mes grands-parents,

A ma marraine, mon parrain,

A mes oncles et tantes ainsi qu'à mes cousins,

A Marie-Sophie, Hélène, Pauline, Amélie pour leurs attentions particulières au cours de ces mois d'écriture ainsi que pour leur relecture avisée,

A mes amis, qui sont restés présents depuis maintenant tant d'années,

A mes collègues qui ont su aussi lancé d'autres sujets que ma DMLA au cours de nos discussions quotidiennes.

## **Table des matières**

<b>I. Introduction</b>	<b>17</b>
<b>II. La DMLA exsudative</b>	<b>18</b>
<b>A. Historique</b>	<b>18</b>
<b>B. Epidémiologie</b>	<b>18</b>
<b>C. Facteurs de risques</b>	<b>20</b>
<b>D. La pathogenèse</b>	<b>21</b>
1. L'œil et son fonctionnement	22
2. Généralités sur la DMLA	22
3. Formes cliniques de la DMLA basées sur l'imagerie	25
4. L'angiogenèse	28
<b>E. Dépistage et diagnostic</b>	<b>31</b>
<b>F. Mesure de l'acuité visuelle en pratique.</b>	<b>35</b>
<b>III. Premiers traitements disponibles : objectif stabilisation de la vision</b>	<b>37</b>
<b>A. Le laser</b>	<b>37</b>
1. Généralités	37
2. Mode d'action	37
3. Etudes cliniques	38
4. Place dans la stratégie thérapeutique	39
<b>B. La Visudyne® ou photothérapie dynamique à la vertéporphine ou encore PDT.</b>	<b>40</b>
1. Généralités	40
2. Mode d'action	40
3. Les Etudes	41
4. Place dans la stratégie thérapeutique (41)	44
<b>C. Les intérêts de ces traitements</b>	<b>45</b>
<b>IV. Développement des connaissances : place à l'amélioration de l'AV</b>	<b>46</b>
<b>A. Nouveaux développements pharmaceutiques : Les anti-VEGFs</b>	<b>46</b>
1. Généralités :	46
2. Macugen® (pegaptanib de sodium) : un premier essai non réellement concluant	48
3. Lucentis® (Ranibizumab) : la révolution	54
4. Eylea® (aflibercept)	71
5. Avastin® (bevacizumab)	81
<b>B. Caractère économique de l'utilisation des anti-VEGFs</b>	<b>85</b>
1. Le marché des VEGF en France	85

2. La RTU Avastin®	87
3. Etude coût efficacité	88
<b>V. Les tendances à venir</b>	<b>90</b>
<b>A. Les nouveaux anti-VEGFs</b>	<b>90</b>
1. ESBA 1008 ou RTH 258 ou brolocizumab	90
2. Le conbercept	91
3. L'abicipar pegol	91
4. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI).	92
5. Les thérapies géniques	92
<b>B. Autres candidats dirigés contre d'autres cibles thérapeutiques</b>	<b>94</b>
1. La squalamine	94
2. Les anti-PDGFs et le Fovista®	95
3. Inhibiteurs de l'angiopoiétine 2	96
<b>C. Recréer de l'acuité visuelle via la greffe de cellules souches</b>	<b>97</b>
<b>VI. Conclusion</b>	<b>102</b>
<b>VII. Glossaire</b>	<b>103</b>
<b>VIII. Annexes</b>	<b>106</b>
<b>X. Bibliographie</b>	<b>111</b>

## I. Introduction

La DMLA est la cause principale de cécité dans les pays développés après 55 ans. Elle se caractérise par une perte d'acuité visuelle d'installation brutale, puis d'évolution progressive affectant la vision centrale. La DMLA est due à principalement à un dérèglement du contrôle de l'angiogenèse. Dérèglement en lien avec le vieillissement avancé de la rétine après 55 ans. La rétine neurosensorielle présente certaines difficultés dans la gestion des apports nutritifs et dans l'élimination des débris et déchets issu du métabolisme cellulaire. Ce phénomène crée un stress oxydatifs locaux déclenchant des phénomènes pro-angiogéniques au sein de la macula.

La DMLA est une pathologie du sujet âgé, elle limite de manière importante l'autonomie des patients. Ces troubles impactent aussi les proches ou aidants. L'épidémiologie de cette pathologie ne cesse d'augmenter à la vue du principalement au vieillissement de la population.

Le diagnostic et la prise en charge doivent être réalisés par un médecin ophtalmologiste spécialisé dans la rétine médicale. Ces ophtalmologistes sont de plus en plus nombreux sur le territoire français au regard du nombre croissant de patients. La prise en charge de cette pathologie doit être effectuée en urgence.

Une succession de traitements furent développés et approuvés au cours des dernières décennies. En revanche, la prise en charge reste toujours perfectible. Cette dernière représente un coût économique considérable pour les systèmes de santé. Au-delà de l'innovation thérapeutique, les autorités de santé exercent une pression importante sur les compagnies pharmaceutiques afin de limiter les coûts de nouvelles molécules.

En parallèle des avancées techniques concernant l'imagerie médicale, des connaissances de plus en plus avancées sur les mécanismes d'angiogenèse nous étudierons les différentes tendances de prise en charge passées, actuelles et à venir concernant la DMLA exsudative.

## II. La DMLA exsudative

### A. Historique

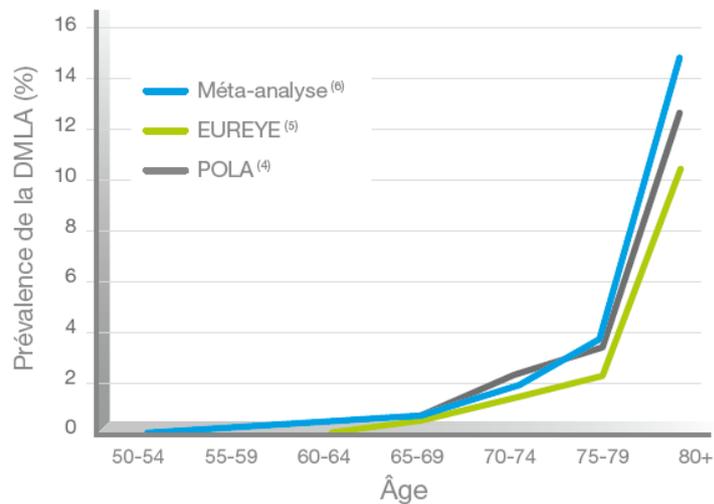
La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age ou DMLA est une pathologie rétinienne affectant spécifiquement la région maculaire. La macula est la zone de la rétine permettant la vision centrale et donc précise. La DMLA est une pathologie d'évolution progressive et comme son nom l'indique, liée au vieillissement des tissus rétiens. Les premiers signes cliniques se déclarent généralement à partir de 55 ans et sont la résultante de nombreux facteurs environnementaux et génétiques. (1)

Historiquement les dégénérescences maculaires ont été observées pour la première fois en 1853 par *Van Roosbroeck*, au cours d'une étude systématique sur les amauroses. Dans les années qui suivirent une série d'auteurs confirment ces altérations rétiennes représentées au fond d'œil comme des curiosités dans la pigmentation de la région maculaire. C'est en 1909 puis en 1913 que *Stargardt* communique sur le caractère dégénératif de ces lésions mais potentiellement d'origine héréditaire (2). Ce n'est que plus récemment, que les critères d'âges firent leur apparition alors que de nombreux travaux portaient sur la maladie.

### B. Epidémiologie

#### Des patients âgés :

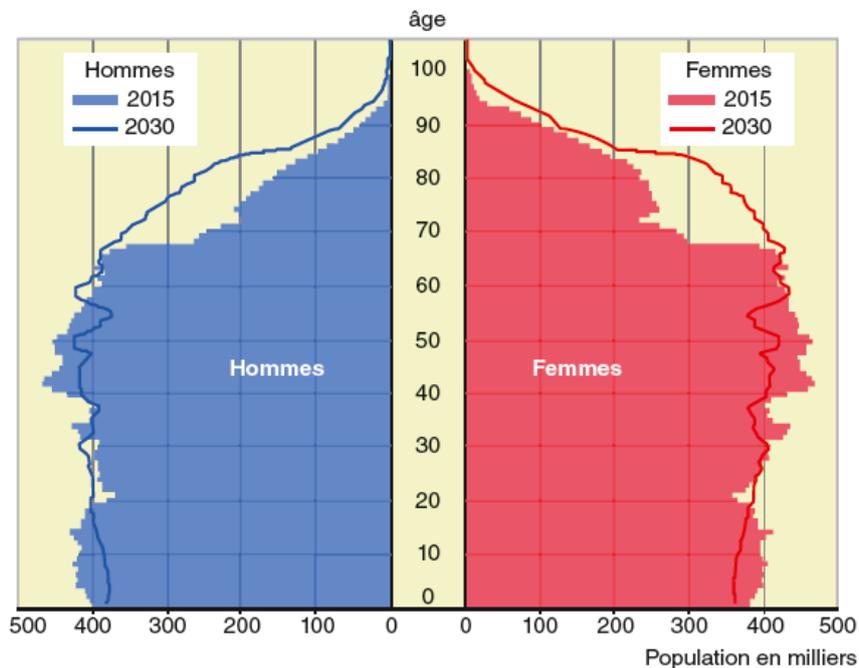
La prévalence de la DMLA augmente avec l'âge pour atteindre une personne sur dix âgée de 80 ans et plus (3). Les taux de prévalence de la DMLA en fonction du sexe, classés par tranche d'âge de 5 années, ont été mesurés dans les études POLA (Pathologies Oculaires Liées à l'Age) (4) et EUREYE (5), combinées d'une Meta analyse (6).



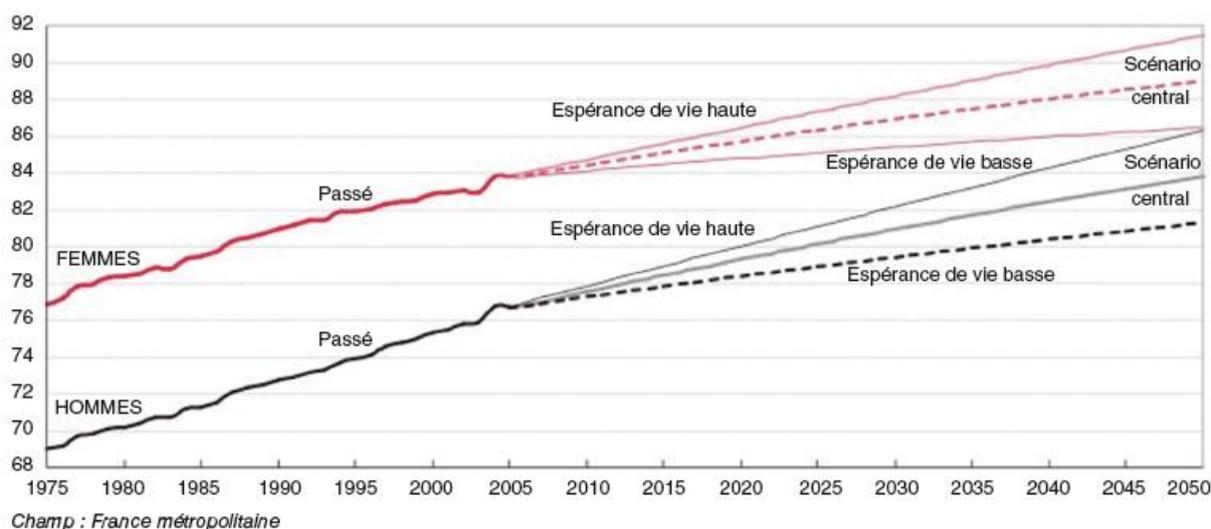
Prévalence de la DMLA par classe d'âge

On estime que la prévalence de la DMLA passe de 0,5% avant 65 ans à près de 15% après 85 ans avec une proportion plus importante pour le sexe féminin.

L'allongement de la durée de vie et l'augmentation de la fécondité en lien avec le « baby boom » des années 1950 expliquent la différence que l'on peut attendre entre 2015 et 2030. En effet nous remarquons clairement cette explosion potentielle sur la partie haute de la pyramide des âges (7).



L'espérance de vie est à prendre en compte dans l'évolution épidémiologique de la maladie. Elle augmente régulièrement de 2 à 3 mois en moyenne par an depuis plusieurs décennies (7).



Ces deux facteurs ont un impact certain sur l'incidence de la DMLA. Les études d'incidence sont plus faibles car plus difficiles à réaliser que les études de prévalence. Chez les populations de personnes âgées, le nombre de sujets « perdus de vue » peut être non négligeable et avoir un effet délétère sur la statistique.

Deux études ont étudié cette incidence cumulative à 5 et 10 ans pour les stades précoces (MLA) et tardifs (DMLA) sur des populations importantes : *La Beaver Dam Eye Study*. L'incidence des stades précoces est augmentée de 3,9% pour la classe d'âge 43 à 54 ans et de 22,8 % chez les plus de 75 ans à 5 ans. Concernant la survenue des formes tardives, l'incidence chez les personnes de plus de 75 ans est de 5,4% vs 0,9% pour la population totale de l'étude (8) . Concernant les résultats à 10 ans, ils sont potentiellement non représentatifs : à partir de la population initiale incluse de 4926 personnes à baseline, 3684 furent retrouvées à 5 ans et seulement 2764 à 10 ans. Le nombre reste conséquent, mais la perte de patients s'est généralement observée pour les patients les plus précaires et donc ayant un poids important dans les résultats (9).

Un autre aspect est clairement à ne pas négliger : le risque de bi-latéralisation de la maladie. L'atteinte du deuxième œil est considérable et serait soumise à un risque accru d'environ 10% par an (10).

### C. Facteurs de risques

La DMLA est une maladie multifactorielle, elle associe différents facteurs de risques tels que environnementaux ou génétiques directement liés à des processus **inflammatoires**, ou au **métabolisme lipidique** ou encore au **stress oxydatif** comme listés de manière non exhaustive dans le tableau 1.

Tableau 1 : Facteurs de risques environnementaux et génétiques en lien avec la DMLA

<b>Génétique</b>	<b>Environnement</b>
Facteur H du complément via le gène CPH 402Y	Tabagisme
Autres facteurs du complément du C3 et/ou du C2	Carences en vitamines anti oxydatives
Gène ARMS2	Carences en Cofacteurs enzymatiques
Gène de l'APO E	Déséquilibres du métabolisme lipidique
Gènes LIP, CEPT	Exposition à certains rayonnements lumineux
Gène SCARBI	
Gène ABCR	

### La DMLA en héritage (11),(12):

De nombreux gènes ont été identifiés comme influençant la physiopathologie de la maladie. Ils interviennent dans des mécanismes immunitaires et codent notamment pour des protéines du complément. D'autres gènes potentiellement impliqués dans la DMLA sont liés aux voies de formation du HDL-cholestérol, du collagène, de la matrice extracellulaire et de l'angiogenèse. Ils interviendraient dans la progression et la bi-latéralisation de la DMLA quel que soit les stades de la maladie (précoces, intermédiaires ou avancés).

### Les facteurs de risques environnementaux :

La lumière bleue : l'exposition solaire prolongée serait incriminée comme facteur de risque. En effet, ce facteur a été remis en question dans plusieurs études épidémiologiques. La difficulté à quantifier l'exposition solaire rend ces études discutables.

Le tabac : selon l'étude EUREYE (5), le risque relatif de développer une DMLA néovasculaire est de 2,6 fois plus important pour les fumeurs

La qualité nutritionnelle (13) : une alimentation pauvre en vitamines A, C et E, en Zinc ainsi qu'en oméga 3 pourrait avoir une influence sur la survenue d'une DMLA. Elle pourrait notamment favoriser l'évolution d'un stade intermédiaire à un stade avancé de la maladie.

Les risques cardiovasculaires : outre le tabac, la DMLA pourrait être liée à d'autres facteurs de risques cardiovasculaires. Ainsi, l'hypertension artérielle pourrait augmenter le risque de survenue de DMLA, tout comme l'obésité. La prévalence de la DMLA, ses facteurs de risque, et son augmentation croissante font de cette pathologie un véritable problème de santé publique.

## **D. La pathogenèse**

## 1. L'œil et son fonctionnement

La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) est une maladie de l'œil qui touche la rétine et plus particulièrement sa partie centrale, la macula. (14)

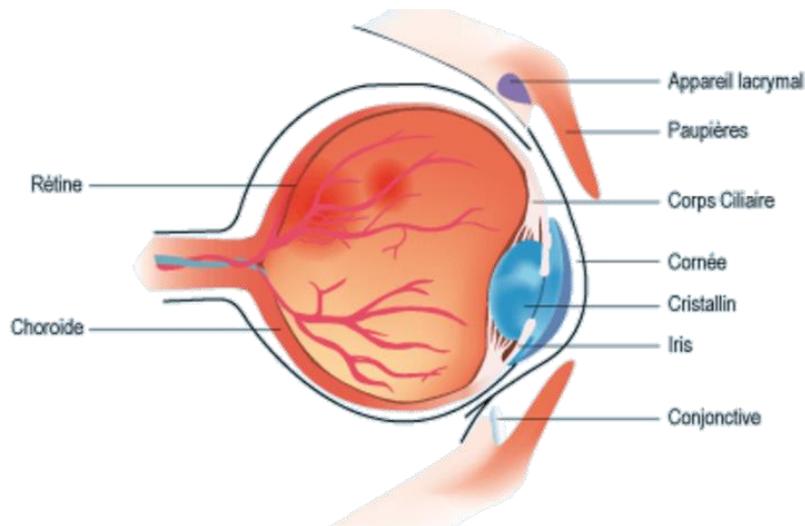


Figure 1 Schéma de l'œil en coupe transversale (CNAMTS 2011) (14)

La rétine est une fine structure, essentielle à la vue, qui recouvre la partie arrière et intérieure du globe oculaire.

A l'instar d'un appareil photographique, la rétine est sensible à la lumière. Elle renvoie des influx nerveux jusqu'au cerveau, grâce aux nerfs optiques.

La macula est essentielle à la vision fine et permet notamment la lecture, la reconnaissance des visages et des détails...

## 2. Généralités sur la DMLA

La maculopathie liée à l'âge (MLA) et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) constituent un ensemble de nombreux phénotypes ou formes cliniques identifiées comme un « ensemble de lésions liées à l'âge avec des stades évolutifs divers », voir des étiologies différentes (3).

### *Les stades précoces de la maladie :*

Ils sont représentés par la maculopathie liée à l'âge (MLA). Ils se caractérisent par des altérations de l'épithélium pigmentaire de type hyper ou hypo pigmentation en surface. Sur le point de vue fonctionnel ils ne sont pas accompagnés d'altération importante de la vision. Les signes de MLA sont les suivants (10)

- Drusens miliaires : représentés par des « taches » plus claires, asymptomatiques généralement autour de la macula (~60µm). Ils représentent des dépôts lipidiques sous l'épithélium pigmentaire et dans la membrane de Bruch. Les signes au fond d'œil sont très légers et se remarquent plus distinctement sur les coupes OCT.

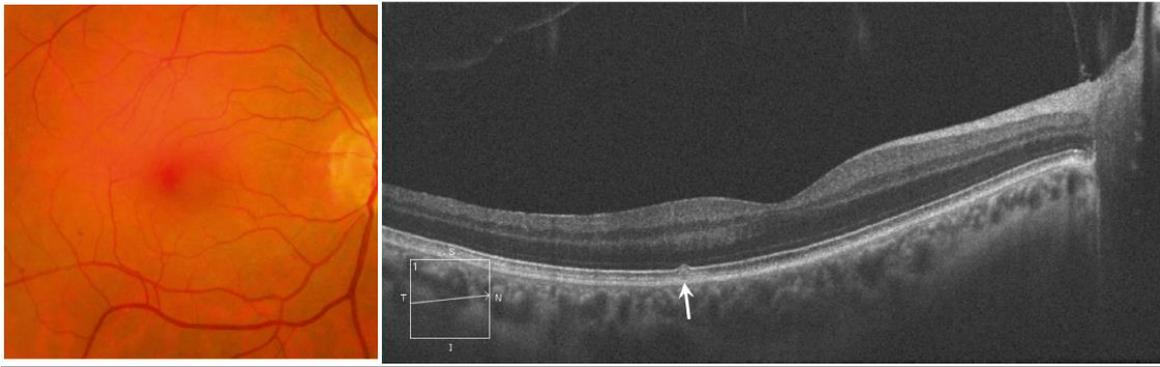
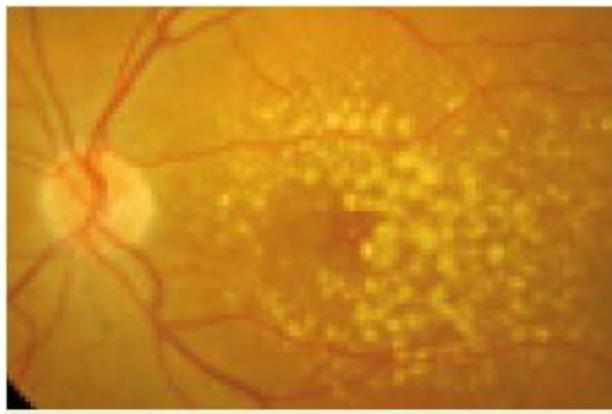


Figure 2 Fond d'œil et coupe OCT d'un Drusen miliaire (cliché Dr T Desmettre)

- Drusen séreux : amas lipidiques de plus grande taille (diamètre supérieur à 125  $\mu\text{m}$ ), souvent associé à un léger syndrome visuel telle qu'une baisse d'acuité visuelle dans l'obscurité.

Figure 3 Drusens séreux au fond d'œil (cliché Dr T. Desmettre)



- Altérations de l'épithélium pigmentaire : traduisent la mort des cellules de l'épithélium pigmentaire. Visibles par des hypo ou hyper pigmentations au fond d'œil.

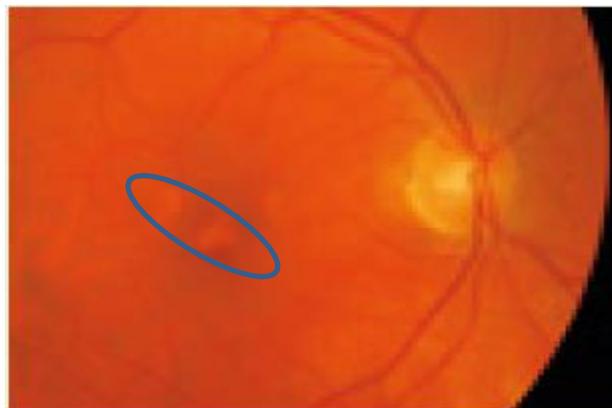


Figure 4 Altérations de l'épithélium pigmentaire (cliché Dr T. Desmettre)

### Les stades tardifs : les DMLAs.

Deux formes se présentent, la DMLA atrophique (ou sèche) et la forme exsudative (ou humide)

- La DMLA atrophique : La forme atrophique constitue l'une des complications évolutives de la MLA. Elle se caractérise par une ou plusieurs plages d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et/ou de la choriocapillaire plus ou moins associées à des drusens et à des anomalies de l'épithélium pigmentaire (10).
- LA DMLA exsudative : la forme exsudative se caractérise par des néovaisseaux choroïdiens évoluant de la choroïde vers l'espace sous rétinien ou encore sous l'épithélium pigmentaire. Ces néovaisseaux choroïdiens sont responsables dans la majorité des cas de la perte d'acuité visuelle qui apparaît de manière brutale. Ces vaisseaux nouvellement formés ont la caractéristique d'être fragiles et perméables. Cette perméabilité va entraîner une fuite de liquide plasmatique ou même de sang total dans les tissus rétiniens. Une accumulation de « fluide » s'en suit ce qui a valu le nom d'humide à la forme néovasculaire de la DMLA (1) (10).)

*The Early Age-related maculopathy International Classification System* (15) distingue la forme exsudative de la forme atrophique par la présence d'un ou de plusieurs caractères suivants :

- des drusen séreux, plus ou moins confluent et à bords flous
  - une membrane néovasculaire localisée sous la rétine ou sous l'épithélium pigmentaire
  - des hémorragies sous rétiniennes non expliquées par une maladie vasculaire rétinienne
  - des exsudats lipidiques dans l'aire maculaire associés à l'une des anomalies listées ci-dessus et non expliqués par une pathologie vasculaire rétinienne.
- Les anastomoses chorioretiniennes et vasculopathies polypoïdales sont des formes dites frontières, mais peuvent être associées à la DMLA (10).

La prévalence de la DMLA exsudative représente selon les études de 35 à 65% des stades tardifs. Cette prévalence croît avec l'âge pour atteindre environ 15% de formes graves après l'âge de 80 ans (10).

Ces stades sont intimement liés, et les composantes exsudatives et atrophiques ne sont pas tant dissociées. La composante atrophique est omniprésente au cours de la DMLA exsudative, et s'accroît dans le temps (16).

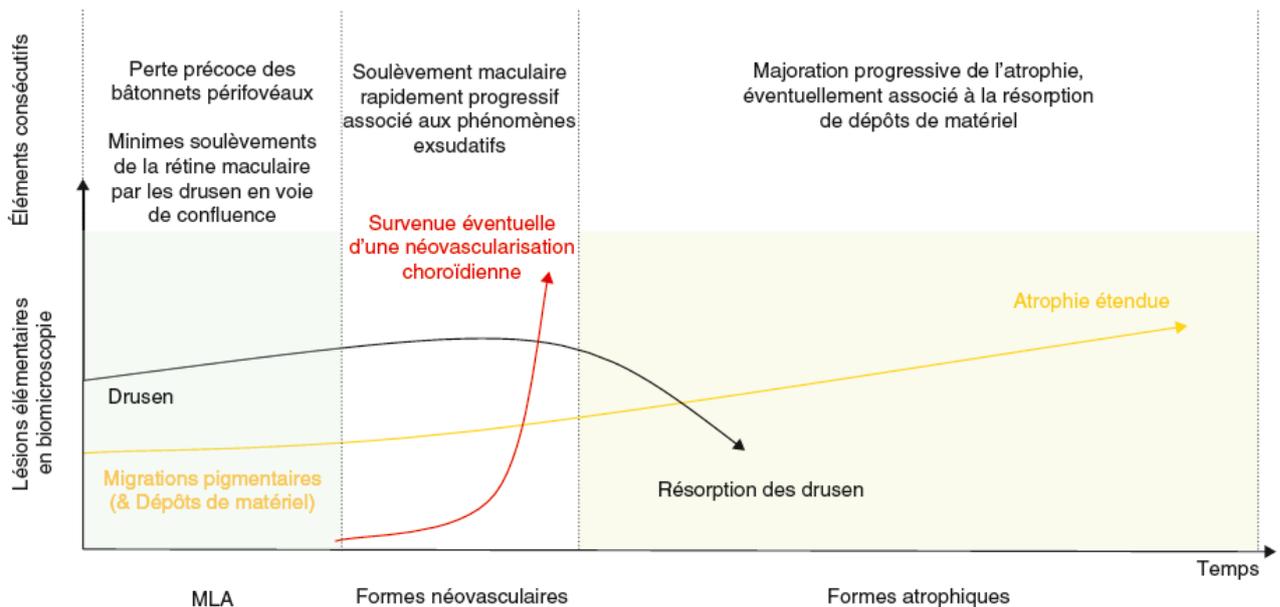


Figure 5 Evolution des différentes composantes en fonction du temps (12)

### 3. Formes cliniques de la DMLA basées sur l'imagerie

Différentes formes de DMLA sont observées directement par les différents examens d'imagerie disponibles au cabinet de l'ophtalmologiste tels que : les rétino-photographies, l'auto fluorescence, les angiographies à la fluorescéine et vert d'indocyanine et enfin l'OCT (Tomographie en Cohérence Optique) (17).

- Les photographies couleurs ou lumière monochromatique : ces examens permettent d'apporter des informations générales et simples à acquérir, tout en étant bien supportées par le patient (simple dilatation pupillaire). Les clichés couleurs constituent l'examen de référence. Le cliché en lumière verte permet d'obtenir des informations concernant les éventuelles hémorragies rétinienne. Le cliché en lumière rouge permet d'apprécier le degré d'atrophie de l'épithélium pigmentaire. Le cliché en lumière bleue permet, quant à lui, de visualiser au mieux l'importance de l'œdème ou du décollement séreux rétinien (17).
- L'angiographie à la fluorescéine : elle nécessite l'injection d'un colorant par voie intraveineuse. Grâce à différents clichés photo pris à différents temps (jusqu'à dix minutes après l'injection du colorant) de diffusion du colorant au sein de la circulation choroïdienne puis rétinienne. Elle permet d'évaluer l'extension néovasculaire, le degré d'exsudation et donc le caractère actif ou non des lésions. Ces angiographies ne sont pas sans conséquences, des hypersensibilités peuvent être rencontrées chez certains patients (18).

Ces angiographies nécessitent en pratique une organisation particulière dans les cabinets. Des recommandations sont actuellement disponibles, un consentement éclairé du patient doit être recueilli (10) (cf. Annexe 1).

- L'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) : elle s'effectue après injection d'un colorant comme pour l'angiographie à la fluorescéine. En revanche, elle demeure moins systématique que l'angiographie à la fluorescéine. Elle permet de mettre en évidence les flux dans les couches plus profondes telles que la choroïde ou structure sous l'épithélium pigmentaire. Son utilisation est plus courante dans les diagnostics différentiels ou formes frontières de DMLA (19).

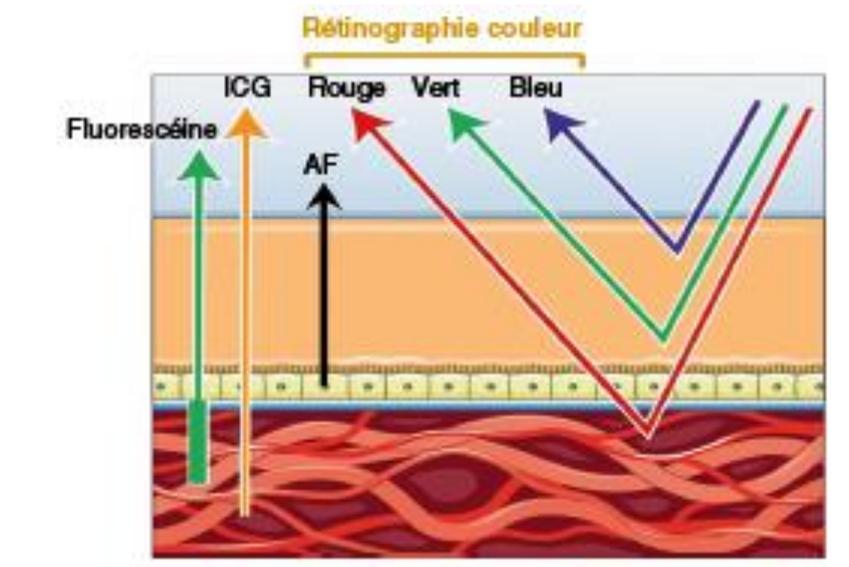


Figure 6 Explorations des différentes couches rétinienne (12)

- La tomographie à cohérence optique (OCT) : l'OCT est devenu désormais l'examen de référence en rétine médicale de par son caractère non invasif, sa reproductibilité, sa simplicité d'utilisation et les informations qu'il fournit. Développé dans les années 1990 (OCT Time Domain), puis amélioré dans les années 2000 (Spectral Domain), cet examen permet à l'ophtalmologiste d'obtenir des coupes précises de rétine afin d'introduire pour la première fois la notion de volume et de milieu dans l'imagerie. Le principe est simple : effectuer des scans suivant des axes horizontaux et verticaux d'une zone rétinienne grâce à une onde infrarouge. Cette onde permet, par retour de signal, de représenter les différentes couches rétinienne et anomalies.

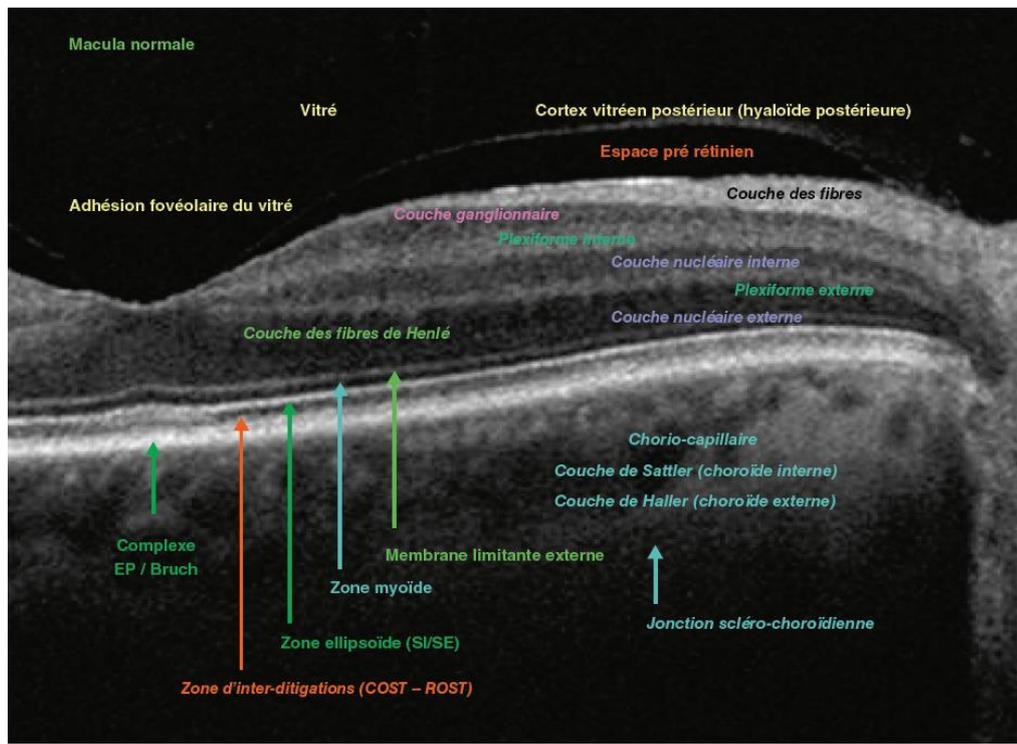


Figure 7 Différentes structures réiniennes visibles en coupe OCT

Actuellement en développement une nouvelle fonction de l'OCT voit le jour, l'OCT angiographie. Elle couple aux images en OCT classique, une analyse de flux sanguin possible grâce à un algorithme de calcul basé sur la détection du mouvement des hématies. Les images sont disponibles « en face » (comme pour les angiographies) ou « en coupe » (comme l'OCT classique) afin de pouvoir analyser différemment la trame capillaire.

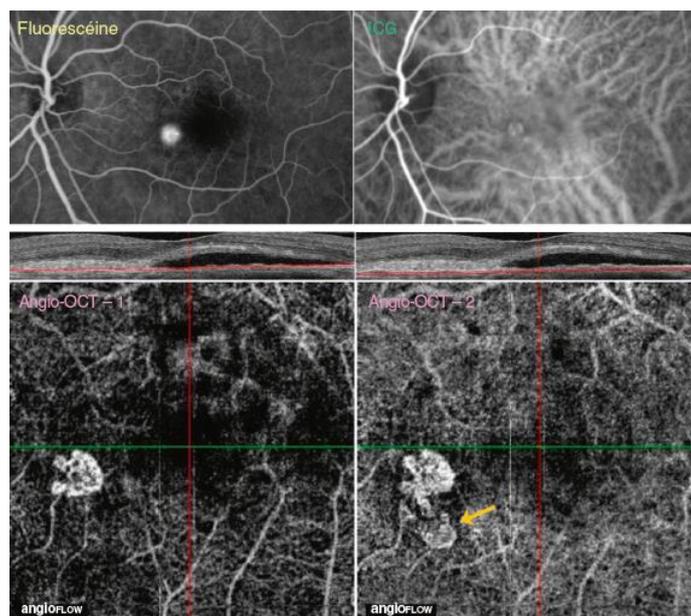


Figure 8 : Confrontation des résultats d'imagerie entre angiographie à la fluorescéine classique et OCT angiographie

Ces examens permettent à chacun de retrouver des informations différentes et ainsi de constituer un examen basé sur l'imagerie multimodale. La classification des différentes formes de DMLA est à ce jour basée sur les lésions anatomiques. Certaines classifications dites pronostiques sont en cours de développement, mais doivent encore être validées à grande échelle au cours de d'études épidémiologiques.

Les différentes formes de DMLA exsudatives sont donc classées une à une en fonction de la localisation de la néovascularisation dans la rétine et sont appelées classiquement néovascularisations de type 1, type 2, type 3 ou mixte (20) (Cf. Annexe 2)

#### 4. L'angiogenèse

L'angiogenèse est un processus qui résume l'ensemble des étapes au cours desquelles les néovaisseaux vont se former à partir d'une structure endothéliale existante (3). L'angiogenèse est un phénomène extrêmement complexe impliquant de manière coordonnée et mesurée un ensemble de facteurs pro et anti angiogénique. A l'état physiologique nous observons un équilibre entre ces facteurs.

L'angiogenèse est une fonction présente chez l'ensemble des vertébrés, elle a pour but de créer une maille capillaire très fine afin de pénétrer les tissus pour pallier les besoins en oxygène et nutriments locaux. Ce système fut observé tout particulièrement au cours du développement embryonnaire mais aussi en oncologie.

Dès 1948, Michaelson suspecte la libération dans l'œil d'un facteur « X rétinien » impliqué dans la prolifération vasculaire des rétinopathies.

Ce n'est qu'au cours des années 1990, que les différentes voies de transduction du signal angiogénique ont été découvertes (21) notamment en 1991, le PlGF (Placenta growth Factor) est le premier à être découvert (22).

Les différentes voies pro-angiogéniques sont composées principalement des couples ligand / récepteur :

- VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor) / VEGF récepteur
- Angiopoïétine / Tie récepteur
- PDGF (Platelet derived growth factor) / PDGF récepteur

Ainsi, le VEGF et particulièrement le VEGF-A, a intéressé la communauté scientifique de par ses propriétés pro-angiogéniques une fois fixé à son récepteur préférentiel : le VEGFR2. Ce couple VEGF-A/ VEGFR2 est défini comme une voie de transduction importante du signal angiogénique. Une variété de molécules, comme le bevacizumab AVASTIN® (Genentech – Roche), ayant la capacité d'inhiber le VEGF-

A circulants furent développées afin de contrôler l'angiogenèse pathologique liée au développement des tumeurs colorectales (23).

En réalité d'autres isoformes de récepteurs à tyrosine kinase transmembranaires existent et sont impliqués dans la transduction du signal angiogénique représenté par les VEGF-R1 / R2 / R3 (21).

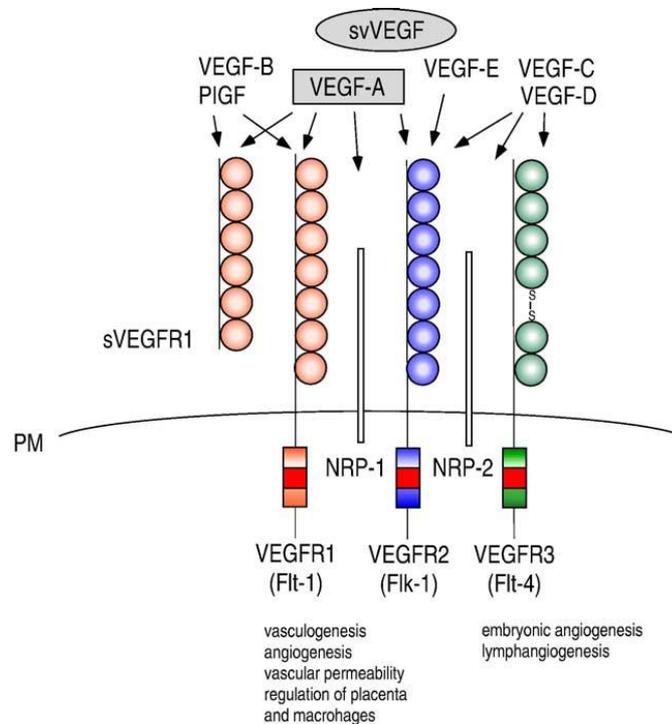


Figure 9 : Récepteurs au VEGF et ligands apparentés (17)

Du côté des ligands, la famille des VEGFs est composée de cinq glycoprotéines : VEGF A, B, C, D, E, F et PIGF (24). Avec des affinités relatives pour un ou plusieurs récepteurs aux VEGF. Le VEGF-A joue un rôle déterminant et existe sous 4 isoformes différentes : 206, 189, 165 et 121. Ces isoformes sont importantes car pas toutes impliquées dans la physiopathologie. Les isoformes 206 et 189 circulent à l'état de complexe avec l'héparine grâce à un domaine de liaison spécifique et peuvent donc être écartés du processus physiopathologiques de la DMLA. Seules les isoformes libres seront actives comme la 165 (en partie) et la 121 (25). Le PIGF existe lui sous 2 isoformes toutes deux solubles (PIGF1 et 2).

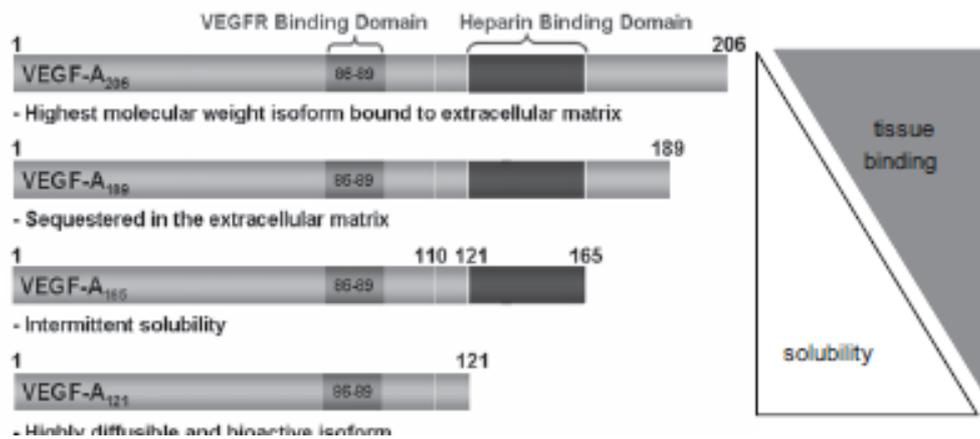


Figure 10 structures des différentes isoformes du VEGF A

En ophtalmologie, la néovascularisation choroïdienne apparaît quand le tissu devient ischémique ou hypoxique. Plus particulièrement dans la DMLA le tissu affecté est l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR).

Lorsque le tissu est soumis à un stress (restriction en oxygène, par exemple), il libère plusieurs types de facteurs de croissance tels que ceux de la famille des VEGF et aussi PDGF.

Le VEGF stimule la prolifération des cellules endothéliales, leur migration et leur assemblage en structures tubulaires. En plus de ces propriétés mitogènes, le VEGF A possède une action de perméabilisation des cellules endothéliales via fixation sur les VEGFR1 et R2 présents au niveau des cellules endothéliales. (3) (21). D'autres facteurs de croissance sont aussi sécrétés tel que le PlGF qui a lui un rôle synergique avec le VEGF A. C'est un puissant facteur mitogène et de perméabilité vasculaire. Il potentialise l'effet du VEGF A de par son affinité exclusive avec le VEGFR1 et du fait déplace la liaison du VEGF-A du R1 au R2 ce qui amplifie son action. Le PlGF a aussi une implication dans l'inflammation locale par la création d'un chimiotactisme (26) via sécrétion de cytokines inflammatoires par les cellules de l'endothélium vasculaire. Ces dernières pourront à leur tour lancer une réaction en chaîne via le recrutement de cellules macrophagiques qui en cascade secrèteront aussi du VEGF A ce qui amplifiera le système.

Ces activations et entretiens des voies de l'angiogénèse sont à l'origine de la DMLA exsudative. Elles permettent la formation de néovaisseaux ectopiques, fragiles et perméables. Un œdème va se former au sein de la rétine, suivi par des potentielles fuites de sang qui vont présenter ce que l'on aperçoit à l'OCT et vont désorganiser le fonctionnement physiologique rétinien (25).

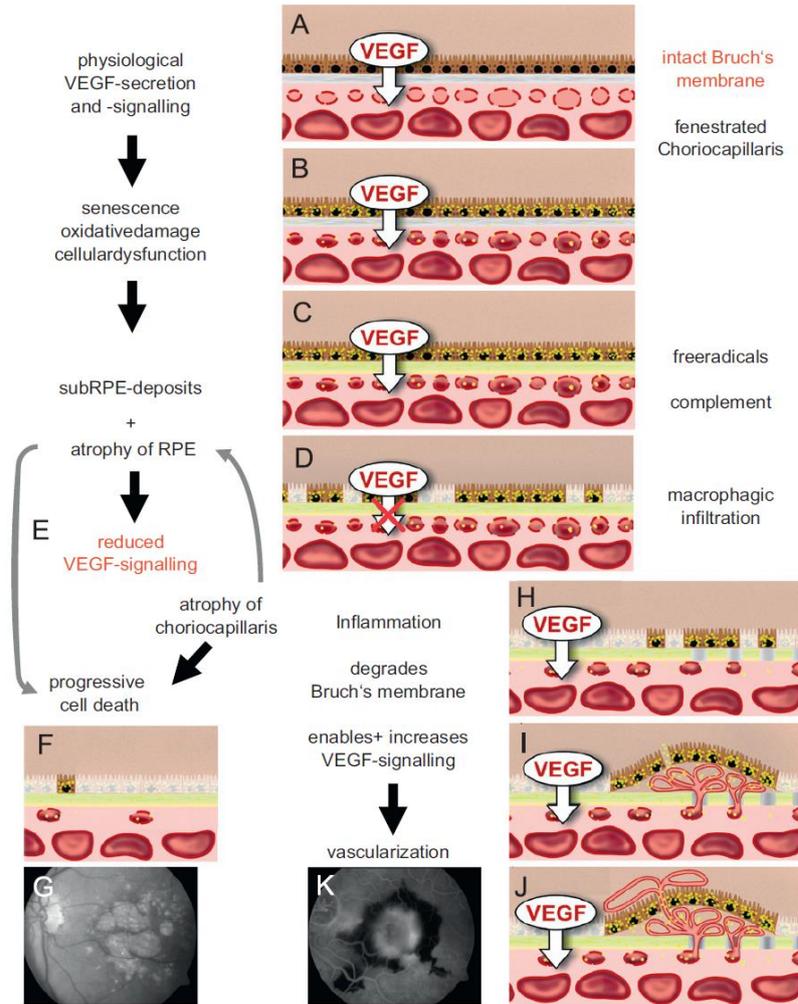


Figure 11 : Activation de la voie du VEGF et retentissement anatomique

## E. Dépistage et diagnostic

Avec le commencement et l'évolution de la maladie, les patients atteints de DMLA peuvent avoir leur vision centrale diminuée et ainsi rencontrer des difficultés à reconnaître des proches/objets du quotidien, voir les détails.

Les symptômes commencent par la diminution de la vision de près



Les phases suivantes correspondent à la déformation des lignes droites et des images (métamorphopsies)



Enfin arrive sur des stades plus avancés la tache noire sombre dans le champ de vision central appelée scotome



De manière générale on retrouve des altérations de la perception des couleurs et de la reconnaissance des formes



Tous ces symptômes engendrent chez ces personnes âgées une perte d'autonomie certaine (incapacité de lire, prendre part aux activités de loisirs ou même quotidiennes) et deviennent sujets aux blessures ou même chute dans leur environnement quotidien.

En 2005, *Brown et al* ont par ailleurs montré qu'un stade avancé la DMLA avait un impact plus important sur la qualité de vie que le SIDA, la colite ulcéreuse ou la dialyse (27).

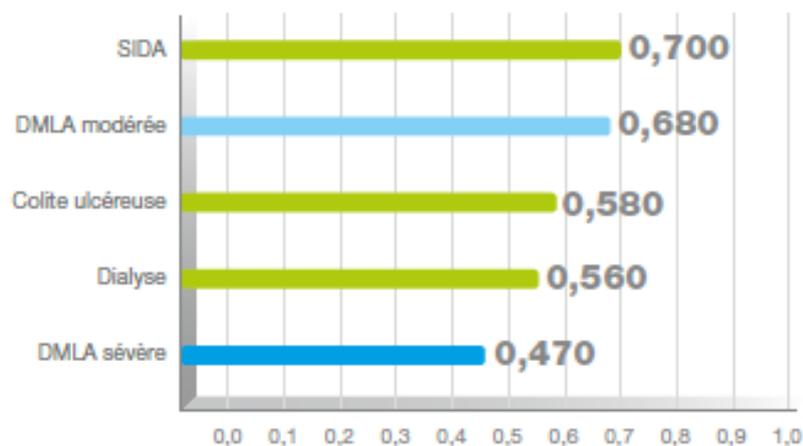
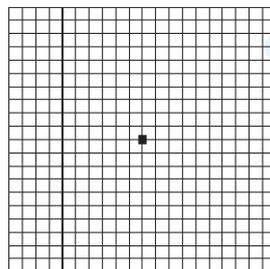
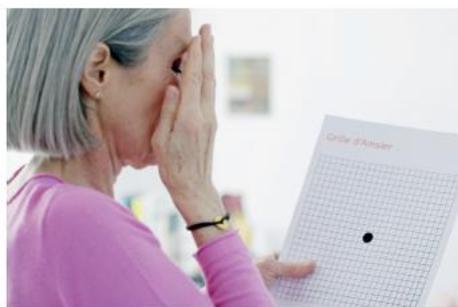


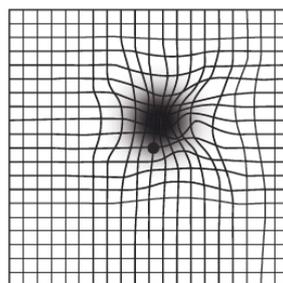
Figure 12 Comparaison des scores de qualité de vie entre DMLA modérée et d'autres pathologies chroniques

Le caractère évolutif de la DMLA nécessite une prise en charge initiée en urgence et un suivi régulier. Un traitement indiqué dans la baisse d'acuité visuelle liée à une DMLA néovasculaire doit être absolument initié dans les 10 jours après les premiers symptômes de la maladie : il s'agit clairement d'une urgence formelle (10). La DMLA est une maladie dégénérative, tout ce qui sera perdu ne pourra être récupéré de manière certaine une fois sous traitement. La vitesse de croissance d'un néovaisseau est de 10  $\mu\text{m}$  par jour, sachant qu'une rétine saine représente 150 $\mu\text{m}$  d'épaisseur le rapport est énorme. A cela est associée la perte d'acuité visuelle qui est généralement d'une ligne en 1 mois (28) (29).

Les campagnes de sensibilisation du public sont extrêmement importantes sur ces aspects. Les capacités de dépistage sont limitées mais reste simples « l'auto-dépistage » doit être organisé via soit la grille d'amsler ou les quadrillages que forment « les joints du carrelage de salle de bain ou cuisine ». Ce sont des termes familiers qui parlent très facilement aux patients.



Vision normale



Vision DMLA

Le test à la grille d'amsler est à réaliser pour le dépistage, mais peut aussi être utilisé dans le suivi de la pathologie afin de dépister toute rechute au traitement. Il est à réaliser un œil à la fois en cachant simplement l'autre œil à distance de lecture.

Toute déformation des lignes nécessite la prise de rendez-vous en urgence chez un ophtalmologiste rétino-logue dans un délai inférieur à une semaine.

Des MLA sont très souvent diagnostiquées de cette manière. Différentes quotations existent pour l'ophtalmologiste afin de caractériser le pronostic évolutif de la maladie notamment avec la plus simple, la classification AREDS (10)

Elle consiste en l'évaluation du risque de progression de forme précoce de DMLA vers une forme tardive à 5 ans. Un score de 0 à 4 doit être attribué au patient cela en fonction des différents taux de risques calculés.

Score de 1 :

- Présence de larges drusens ou d'anomalies pigmentaires

Score de 2 :

- Présence de larges drusens ou d'anomalies pigmentaires
- Présence d'une DMLA avancée sur au moins un œil

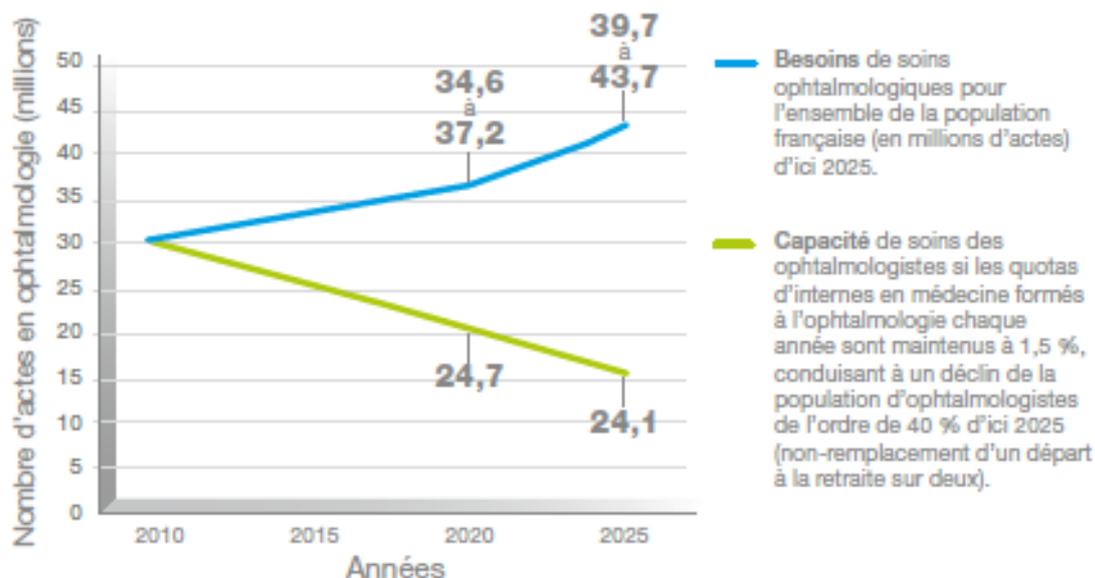
Le score total calculé sur chacun des deux yeux, est ensuite additionné pour obtention du risque de développer une DMLA à 5 ans.

Tableau 2 relation AREDS

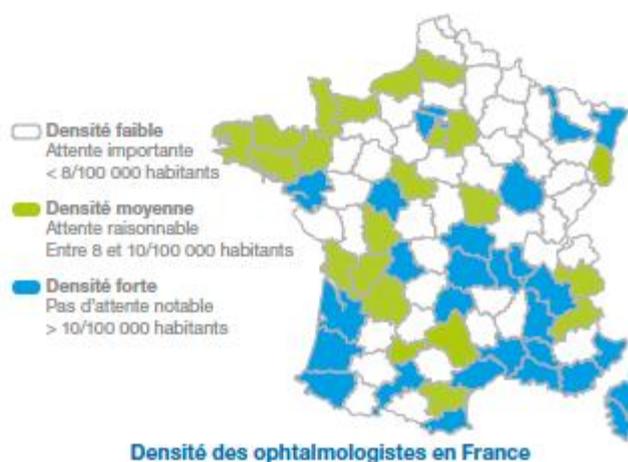
Scores	Risque de développer une DMLA à 5 ans
0	0,5%
1	3%
2	12%
3	25%
4	50%

Malheureusement et en dépit de différentes actions mises en place nationalement ou localement, la capacité de prise en charge des ophtalmologistes reste insuffisante : de moins en moins d'ophtalmologistes sont présents sur le territoire français afin de faire face à l'augmentation de prise en charge.

En France, une baisse de 40% des effectifs en ophtalmologistes en capacité d'exercer est estimée d'ici 2025. Cette spécialité qui compte aujourd'hui environ 5800 médecins n'en dénombrera plus que 2000 en 2025 selon les dernières estimations (30). La diminution prévue du nombre d'ophtalmologistes devrait accroître le décalage entre la capacité et les besoins de prise en charge.



La répartition de ces résultats au niveau du territoire français est très hétérogène. Les délais d'attente pour la prise d'un rendez-vous sont accentués par les disparités de répartition d'ophtalmologistes. Il est estimé qu'il n'existe pas d'attente à la prise d'un rendez-vous dans un cabinet d'ophtalmologiste lorsque la densité est supérieure à 10/100000 habitants (30) (31) (32) cela ne concerne même pas un tiers du territoire métropolitain.



La DMLA est une pathologie en pleine mutation et dont l'évolution de la prise en charge représente un enjeu pour les ophtalmologistes, mais aussi pour les patients. Ces caractéristiques sont tout aussi importantes à prendre en compte car elles auront un impact significatif sur les résultats attendus des thérapeutiques en pratique courante.

## F. Mesure de l'acuité visuelle en pratique.

Différentes échelles de mesure de l'acuité visuelle de loin :

- **L'échelle logarithmique ETDRS** (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) conçue il y a plus de trente ans au cours d'une étude clinique qui lui a donné son nom. Elle est constituée de 3 échelles (R pour la réfraction ; 1 pour l'œil droit ; 2 pour l'œil gauche) chaque échelle étant lue de manière standardisée à 4 mètres et 1 mètre pour les patients ayant une basse vision. Les échelles sont constituées de 14 lignes comportant chacune 5 lettres. Toutes les lettres appartenant à une même ligne sont toutes plus grandes que celles de la ligne précédente d'un rapport égale à la racine cubique de 2 (et inversement pour les lettres des lignes supérieures). Cette mesure à l'échelle ETDRS donne un score en lettre et réside en la principale et la plus robuste mesure concernant l'investigation clinique en DMLA. (33)

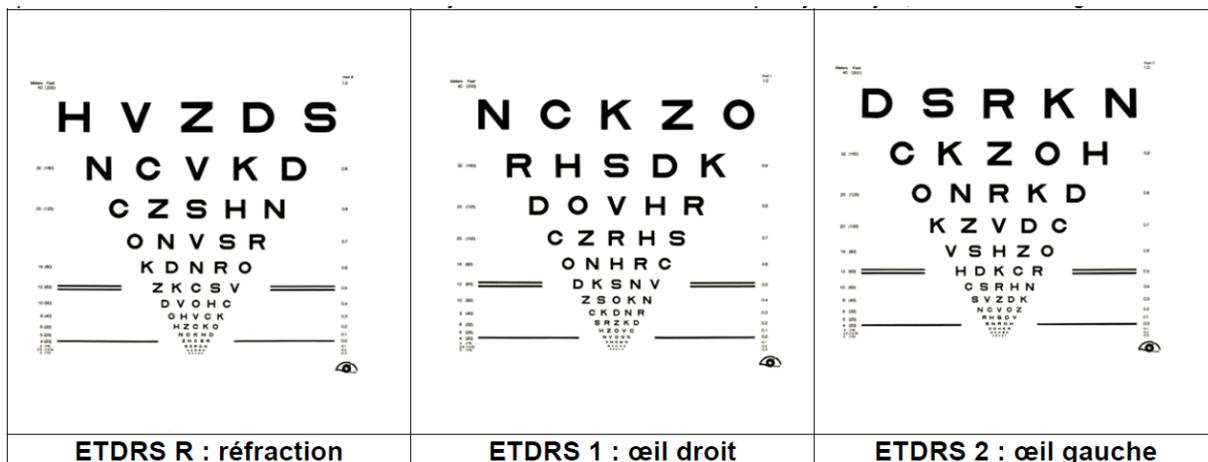


Figure 13 : Différentes échelles ETDRS

- **Echelle de Snellen** : Elle utilise des lettres E majuscules exclusivement de taille décroissante selon 4 orientations différentes. Le patient doit indiquer l'orientation des branches du E (haut, bas, droite, gauche). Elle permet de mesurer l'acuité visuelle angulaire (34).
- **Echelle de Monoyer** : cette échelle permet la mesure des bonnes acuités visuelles. Elle est constituée de lettres lues à 5 mètres et présentées en majuscule de taille croissante (34).

### III. Premiers traitements disponibles : objectif stabilisation de la vision

#### A. Le laser

##### 1. Généralités

En 1982, la photocoagulation laser est le premier traitement à montrer son efficacité dans la DMLA Néovasculaire. En effet, elle était utilisée pour préserver l'acuité visuelle des patients atteints de néo vaisseaux choroïdiens visibles éloignés du centre de la macula (régions juxtafovéolaires ou extrafovéolaires).

La DMLA est associée à un pronostic d'évolution de l'acuité visuelle sévère directement en lien avec la croissance de néovaisseaux. On considère que ces néovaisseaux peuvent croître de presque 10 $\mu$ m par jour au sein d'une rétine qui normalement en mesure 150 $\mu$ m d'épaisseur.

Au regard de l'état des connaissances, et du pronostic visuel extrêmement négatif l'instauration d'un traitement par laser a été étudié chez ces patients. L'objectif principal de ces traitements étant la stabilisation de l'acuité visuelle, ce qui représente un avantage par rapport à une évolution non contrôlée de la maladie. La photocoagulation laser est une technique non sélective qui permet de contrer l'évolution non contrôlée de la maladie par destruction des néovaisseaux suivi de l'apparition d'une cicatrice fibrogliale. Outre le potentiel bénéfique, la non sélectivité du traitement confère aussi la destruction de la neurorétine environnante.

##### 2. Mode d'action

Cette technique utilise des gradients de température appliqués au niveau des pigments rétinien et choroïdiens. Cette action est en lien avec des phases successives de transmission d'énergie à différentes structures rétiniennes afin d'en induire des modifications (35). Les modifications s'opèrent en plusieurs étapes :

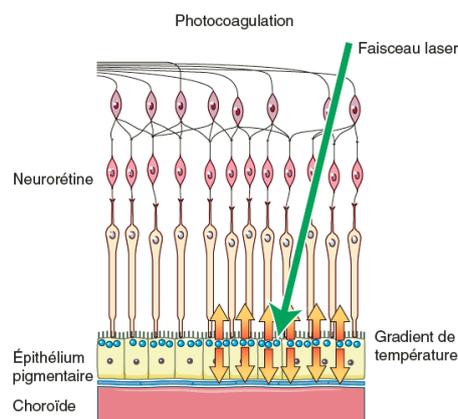


Figure 14 : mode d'action de la photocoagulation laser

- L'étape optique : première phase du phénomène, elle comporte des étapes de diffusion, de transmission, de réflexion et d'absorption de l'énergie lumineuse fournie par le laser.
- L'étape thermique qui correspond à la transformation de l'énergie lumineuse en énergie thermique avec la création d'un gradient de température. Ce dernier engendre les dommages tissulaires.

Une augmentation de 20 à 30°C est nécessaire pour engendrer ces modifications. Les tirs laser ne doivent pas être trop longs afin d'éviter les dégradations collatérales dues à la diffusion de l'énergie thermique, le rythme et la durée des tirs sont importants à calibrer.

Différents types de lasers peuvent être utilisés :

- Les lasers bleus et verts : les premiers utilisés dans les études, et sont appelés aussi lasers à argon. Aujourd'hui le laser vert profite des avancées technologiques pour être plus compact, refroidis par air et utilisant une alimentation électrique domestique, donc appliquée à l'utilisation en cabinet. Ils émettent un rayonnement à 532nm et de fait respectent d'avantage le pigment xanthophylle maculaire.
- Les lasers rouges : ou encore lasers au krypton facilitent le passage de l'énergie lumineuse au travers des hémorragies intra rétinienne ou des troubles des milieux.

Au cours des différentes études cliniques cherchant à approuver ces techniques, il n'a pas été démontré de différence d'efficacité entre les lasers à argon ou krypton (36) .

### 3. Etudes cliniques

Trois études randomisées, publiées à quelques mois d'intervalles au tout début des années 1980, démontrent l'efficacité de la photocoagulation laser sur les néovaisseaux de DMLA exsudative :

- *La macular photocoagulation study (MPS)*
- Une étude Britannique relaissée au très célèbre *Moorfields Eye Hospital*
- Une étude Française réalisée par l'équipe du Centre intercommunal de Créteil sous la direction du *Pr Gabriel Coscas*

Nous allons nous pencher sur l'étude MPS qui apporte les informations au plus haut niveau de preuve et de robustesse méthodologique (37). Cette étude initiée dans les années 1980 dispose d'un suivi sur 5 ans, important quand l'on connaît le caractère chronique de la maladie.

#### *i. La méthodologie :*

Cette étude est caractérisée par la Haute Autorité de Santé de niveau de preuve 3 (10) car contrôlée par « cas témoins ». La MPS de 1991 est donc une étude

comparative randomisée en deux groupes : un groupe traité par laser Argon (n=117) et un groupe témoin (=119). Les patients devaient être atteints de néovascularisation choroïdienne extrafovéolaire.

Les critères de jugement seraient catégorisés aujourd'hui d'ancêtres, mais reflètent bien la limite de cette technique de photocoagulation. Par exemple, le risque de perte d'acuité visuelle sévère représenté par une perte de six lignes ou plus.

#### *ii. Les résultats :*

Tout d'abord l'acuité visuelle moyenne à cinq ans était de 20/125<sup>e</sup> pour les yeux traités vs 20/200<sup>e</sup> pour les yeux non traités (p=0,002). Ces résultats prouvent l'intérêt du traitement par laser versus le bras contrôle non actif.

Quand on s'intéresse cette fois-ci au nombre de lignes (1 ligne d'AV = 5 lettres à l'échelle ETDRS) perdues à 5 ans, il était de 2,7 pour les yeux traités vs 4,4 pour le groupe contrôle.

Enfin, le risque relatif de perdre 6 lignes ou plus était 1,5 fois plus important pour le groupe non traité vs le groupe laser, ce résultat est encore une fois statistiquement significatif (p=0,001)

#### *iii. La Tolérance :*

Certains aléas thérapeutiques peuvent survenir en faisant suite à : un étalement de l'impact laser par un phénomène de diffraction de l'énergie lumineuse (via opalescence des milieux, préexistences d'hémorragies...), un surdosage en énergie lumineuse locale ou encore des mouvements intempestifs et anormaux du globe oculaire du patient au cours de l'examen.

Les effets indésirables immédiats sont : un éblouissement persistant ; une douleur de faible intensité ; le malaise vagal.

Les effets indésirables retardés sont : une vascularite ; des occlusions veineuses ; des lésions de la rétine neurosensorielle adjacente et des déficits fasciculaires.

#### *iv. Conclusion :*

Le laser démontre une efficacité significative sur tous les critères d'importance majeure. Néanmoins, il faut souligner que ces critères sont toujours associés à une décompensation visuelle et notamment, pour certain, une perte de 6 lignes d'AV. Le profil de tolérance de ce traitement est considéré comme bon. La conclusion reste claire, à cinq ans la photocoagulation laser apporte un bénéfice sur la stabilisation de vision chez ces patients ayant une lésion extrafovéolaire.

#### **4. Place dans la stratégie thérapeutique**

Selon l'avis de la HAS DMLA de 2012 et suite à un avis d'expert (10) le laser fut indiqué:

*« Dans le traitement des formes exsudatives de la DMLA, la photocoagulation par laser ne peut s'adresser qu'aux formes extrafovéolaires. En présence de néovaisseaux rétrofovéolaires ou juxta-fovéolaires, la photocoagulation par laser ne doit pas être utilisée, du fait des risques et complications importants liés à cette technique (élargissement de la cicatrice, scotome définitif, récurrences, par exemple). D'autres traitements doivent être utilisés (anti-VEGF). »*

L'interprétation de ces résultats en 2012 est mitigée, en effet, l'ère de la stabilisation visuelle n'a plus d'intérêt et les complications telles que ces cicatrices post traitements sur la rétine sont problématiques. Cette technique pourrait encore trouver une place en traitement de dernière ligne sur une catégorie de patients bien définie : présence de néovaisseaux extrafovéolaires ayant bénéficiés d'une prise en charge tardive. Sous échec thérapeutique de plusieurs traitements Anti VEGF sur plus de 6 mois de traitement.

## **B. La Visudyne® ou photothérapie dynamique à la vertéporphine ou encore PDT.**

### **1. Généralités**

Le traitement de la photothérapie dynamique utilisant la vertéporphine (Visudyne®) comme agent photo sensibilisant a été le premier traitement disponible sur le marché pour agir contre les néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires de la DMLA exsudative. Les années 2000 furent donc marquées par cette avancée, les ophtalmologistes rétiniologues peuvent enfin proposer un traitement efficace chez ce type de patients fréquemment rencontré. Un traitement par Laser Argon ne pouvait être envisagé sous peine de supprimer définitivement la vision centrale. La Visudyne® a créé une nouvelle catégorie au sein du classement ATC : les anti-néoplasiques photo-sensibilisants. A ce jour, il subsiste une absence d'alternative thérapeutique médicamenteuse dans cette classe.

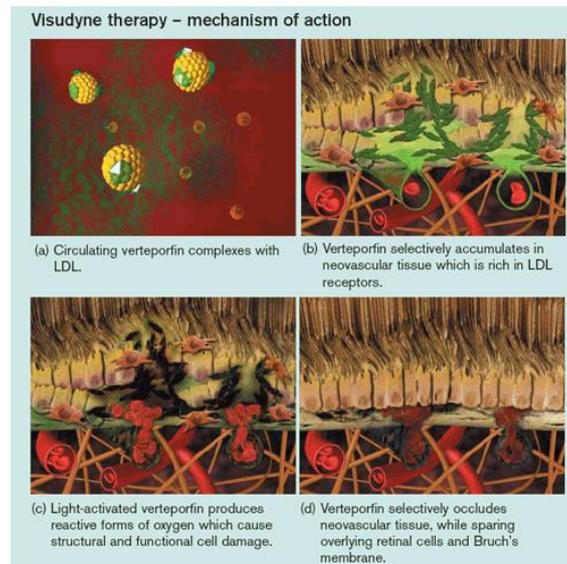
### **2. Mode d'action**

Deux étapes sont nécessaires à l'utilisation du produit, la première constitue la simple reconstitution du produit : La Visudyne® se présente sous forme de poudre pour solution pour perfusion. Le médecin ophtalmologiste devra donc reconstituer la solution avant de l'injecter par voie intraveineuse au patient (38).

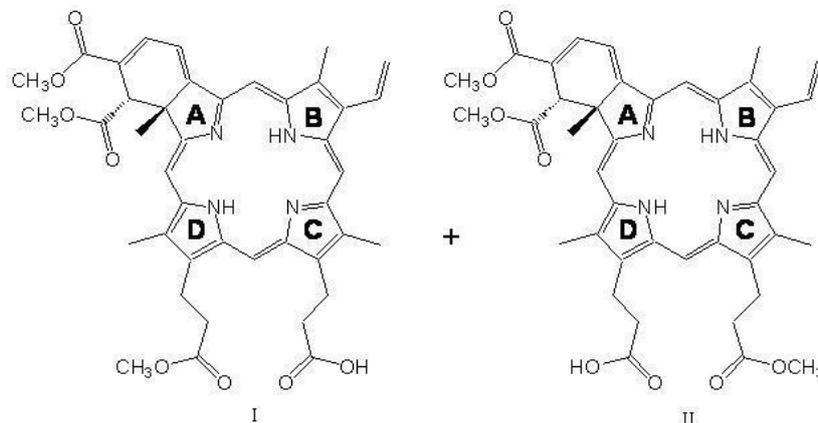
La seconde étape vise à activer le produit afin qu'il exerce son effet pharmacologique. La vertéporphine s'active sous l'effet d'une lumière rouge non thermique ( $\lambda=689\text{nm}$ ) délivrée par un laser à diode. La lumière est transférée dans le laser grâce à une fibre optique puis s'en extrait grâce à une lampe à fente couplé à une lentille de contact appropriée. La vertéporphine doit recevoir une intensité lumineuse cible afin de s'activer ( $600\text{mW}/\text{cm}^2$ ), en général obtenue au bout d'une minute et demie.

Après injections par voie parentérale, la vertéporphine molécule amphiphile, circule au sein des liposomes. Ces derniers vont venir s'accumuler au niveau des néovaisseaux choroïdiens. Cette accumulation serait due à la fusion de ces

liposomes avec les LDL (Low Density Lipoproteins). Les LDLs vont être le vecteur sélectif de la vertéporfine et s'accumuler au niveau des zones de néovascularisation grâce à un nombre plus important de LDL récepteur à ces endroits.



La vertéporfine est le dérivé mono acide d'une benzoporphyrine (BPD-MA). La spécialité pharmaceutique est mise sur le marché sous forme de mélange des régio isomères B et C de la BPD-MA.



La vertéporfine simple ne constitue pas un agent cytotoxique. C'est uniquement en cas d'activation sous la lumière et en présence d'oxygène qu'elle le devient. La vertéporfine activée transfère son énergie aux molécules d'O<sub>2</sub> afin d'en créer un singulet. Molécule très instable et qui sera à l'origine des lésions au niveau des structures biologiques. L'effet recherché étant l'occlusion des néovaisseaux puis la mort cellulaire locale.

### 3. Les Etudes

Les recherches bibliographiques du rapport de la HAS DMLA font ressortir 89 études utilisant la Visudyne®, 70 d'entre elles sont des essais randomisés. Nous

allons néanmoins nous intéresser aux essais randomisés contrôlés apportant le plus haut niveau de preuves (10) : Etudes multicentriques comparatives en double insu :

- Les études TAP A et B (39)
- Et étude VIP (40)

Les études TAP réalisées entre 1996 et 1997 démontrent le plus haut niveau de preuve à la vue de l'échantillon de patient important. L'étude VIP initiée plus tard s'intéresse à un sous-groupe plus particulier de patients DMLA, présentant une néovascularisation occulte.

### *i. La méthodologie de ces études*

Dans les études TAP, l'objectif était de comparer le traitement par vertéporfine vs placebo chez des patients atteints de néovascularisation visible. Ces études ont inclus précisément 311 et 298 sujets. Ils ont été suivis tous les trois mois pendant une durée de deux années. A chaque signe de diffusion extravasculaire sur l'angiographie à la fluorescéine, ces patients bénéficiaient à nouveau d'un traitement par Visudyne®. Le groupe placebo recevait une photoillumination afin de garder l'aveugle sur ce bras.

Dans l'étude VIP, la méthodologie était sensiblement la même, la seule différence était la néovascularisation des patients définie comme « occulte » (n=339)

Les critères d'évaluation principaux étaient dans le deux cas la perte d'AV inférieure à 15 lettres (3 lignes) ETDRS. Ces critères d'évaluation de l'efficacité marquent déjà un signe d'évolution par rapport à la photo coagulation laser.

### *ii. Les résultats*

Dans les études TAP, l'objectif principal a été atteint avec 61,1% des patients qui maintenaient leur vision sous vertéporfine vs 46,4% sous placebo (p<0,001). Nous rappelons que le maintien de la vision était considéré comme une perte d'AV inférieure à trois lignes. Avec une moyenne de 3,4 traitements sur l'année.

**Tableau 3 : Distribution des fréquences de gain d'acuité visuelle en fonction du suivi**

Change in Visual Acuity*	No. (%) of Patients			
	3-Month Follow-up		12-Month Follow-up	
	Verteporfin (n = 402)	Placebo (n = 207)	Verteporfin (n = 402)	Placebo (n = 207)
≥6-line increase	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (1.0)	0 (0.0)
≥3-line to <6-line increase	8 (2.0)	3 (1.4)	20 (5.0)	5 (2.4)
≥1-line to <3-line increase	62 (15.4)	22 (10.6)	42 (10.4)	10 (4.8)
No change	132 (32.8)	67 (32.4)	87 (21.6)	34 (16.4)
≥1-line to <3-line decrease	126 (31.3)	55 (26.6)	93 (23.1)	47 (22.7)
≥3-line to <6-line decrease	55 (13.7)	37 (17.9)	97 (24.1)	62 (30.0)
≥6-line decrease	18 (4.5)	23 (11.1)	59 (14.7)	49 (23.7)
Mean	-1.2	-2.0	-2.2	-3.5

\* Values are approximate; there are 5 letters per line.

† Wilcoxon rank sum test; the verteporfin-treated group had the better outcome.

Concernant la variation d'acuité visuelle, nous observons avec la vertéporfine un maintien de l'AV à -1,3L versus baseline. Le groupe placebo lui, a perdu en moyenne 4,5 lettres.

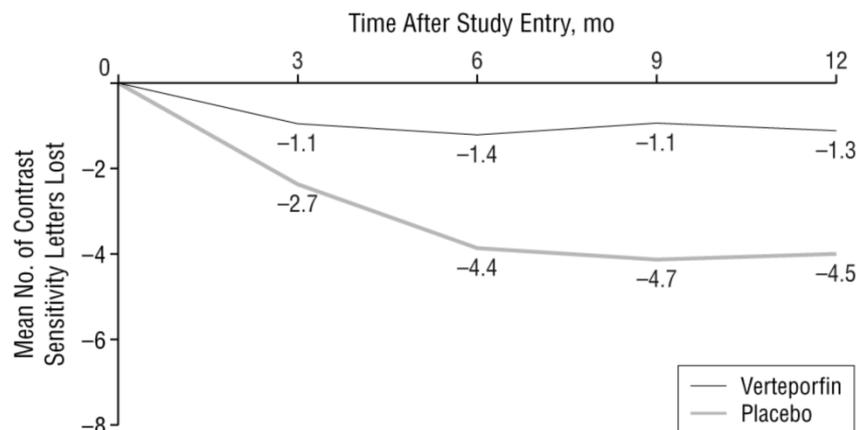


Figure 17: Variation de l'acuité visuelle en fonction des groupes à 1 an

Dans l'étude VIP, les résultats sont nettement plus contrastés à un an avec une très légère différence non significative (49% vs 44%) pour le groupe vertéporfine qui semble se confirmer à 2 ans avec 45% de patients maintenant leur vision sous vertéporfine vs 31% sous placebo ( $p < 0,05$ )

Tableau 4 : Distribution des fréquences de gain d'acuité visuelle en fonction du suivi

Change in Visual Acuity*	12-Month Follow-up, Number (%) of Patients		24-Month Follow-up, Number (%) of Patients	
	Verteporfin (n = 166)	Placebo (n = 92)	Verteporfin (n = 166)	Placebo (n = 92)
≥3-line to <6-line increase	5 (3)	2 (2)	8 (5)	1 (1)
≥1-line to <3-line increase	15 (9)	5 (5)	13 (8)	4 (4)
No change	36 (22)	15 (16)	25 (15)	14 (15)
≥1-line to <3-line decrease	25 (15)	19 (21)	29 (17)	10 (11)
≥3-line to <6-line decrease	48 (29)	21 (23)	43 (26)	20 (22)
≥6-line decrease	37 (22)	30 (33)	48 (29)	43 (47)
	$P = .10^{\dagger}$		$P = .006^{\dagger}$	
Mean (letters)	-15.6	-20.8	-19.0	-25.5
Median (letters)	-15.0	-22.0	-17.0	-26.0

\*Using last observation carried forward to impute for missing values. Values are approximate; there are five letters per line.  
<sup>†</sup>Wilcoxon rank sum test; the verteporfin-treated group had the better outcome.

Concernant la variation d'acuité visuelle cela va de pair avec le critère primaire d'analyse et l'on observe un maintien bien plus contrasté à un an que dans l'étude TAP et qui semble être présent à 2ans.

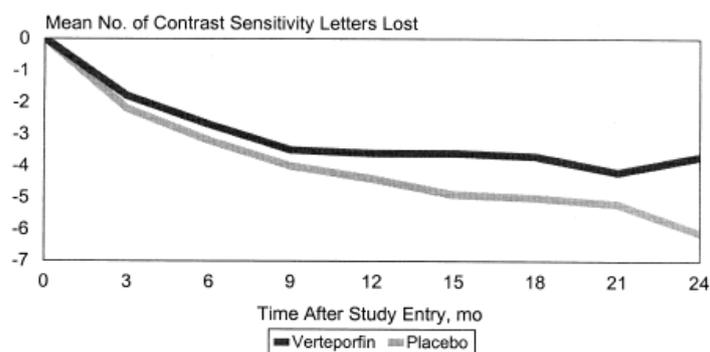


Figure 18: Variation de l'acuité visuelle en fonction des groupes à 1 an

### iii. La tolérance (38)

D'une manière générale la tolérance de ce traitement est assez bonne. Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions au niveau du site d'injection (incluant douleurs, œdèmes, inflammations, extravasations, rashes, hémorragies, modifications de la coloration cutanée) et des déficiences visuelles (incluant vision trouble, vision brouillée, photopsie, diminution de l'acuité visuelle, altération du champ visuel tels que scotomes et taches noires).

La spécificité de la vertéporfine est à remettre en question, selon plusieurs auteurs, il est possible de voir apparaître des plages d'atrophie autour des lésions. En effet, certains liposomes viendraient aussi se fixer par manque de spécificité sur l'épithélium pigmentaire et après activation lumineuse dégraderaient ce dernier engendrant ces plages d'atrophie, ces plages impactant la fonctionnalité du tissu sain.

### iv. En conclusion :

Les études sont bien concordantes et prouvent l'efficacité supérieure de la vertéporfine versus placebo dans le maintien de l'acuité visuelle chez les patients présentant une DMLA avec des néovaisseaux visibles. Ces résultats se sont confirmés à 2 ans.

En revanche, les résultats de l'étude VIP sur les néovaisseaux occultes sont plus contrastés. Le maintien de l'acuité visuelle n'est pas si clair en moyenne. En revanche les auteurs concluent plus vers un intérêt de ce traitement afin de stabiliser les formes les plus avancées et limiter toute perte supplémentaire. Cette hypothèse serait valide en voyant le maintien de l'AV moyenne lors de la seconde année mais ne se distinguerait pas du laser...

## 4. Place dans la stratégie thérapeutique

La vertéporfine a obtenu son autorisation de mise sur le marché le 27 Juillet 2000 dans le traitement des adultes atteints de (DMLA présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovolaire à prédominance visible. Suivie en 2002 d'une extension vers la néovascularisation choroïdienne rétrofovolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie (41).

La Commission de la Transparence dans son avis du 11 Octobre 2000 a attribué un SMR (Service Médical Rendu) important ouvrant donc le droit au remboursement sécurité social associé à un ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) de niveau 1. La Visudyne® est alors remboursée 1426€ le flacon.

Par la suite la recherche clinique se compléta et néanmoins une série d'ASMR faible ou insuffisant ont été obtenus dans les décollements de l'épithélium pigmentaire, ou dans les formes frontières de DMLA telles que les anastomoses rétino - choroïdiennes débutantes ou pas.

Sa position évolue de manière très rapide après l'arrivée d'une nouvelle classe thérapeutique : Les anti-VEGFs.

### **C. Les intérêts de ces traitements**

La photocoagulation laser et la Visudyne® restent des traitements à impact faible sur l'évolution de la maladie. Leur objectif principal étant le maintien de l'AV du patient par rapport à l'instauration. Enfin, dans la perspective de l'intérêt patient, la Visudyne® propose un pas en avant considérable en s'appliquant aux néovaisseaux rétrofovéolaires qui restent les lésions les plus néfastes pour la vision.

## **IV. Développement des connaissances : place à l'amélioration de l'AV**

### **A. Nouveaux développements pharmaceutiques : Les anti-VEGFs**

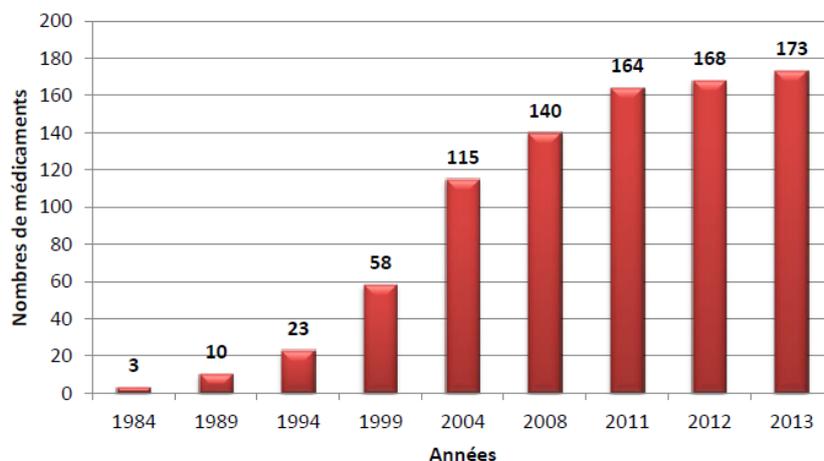
#### **1. Généralités :**

L'avancée des connaissances sur les mécanismes de l'angiogenèse a permis d'explorer de nouvelles pistes thérapeutiques, l'oncologie a énormément contribué au développement de ces traitements. La découverte à la fin des années 1980 du VEGF fut un élément déterminant dans la recherche de nouvelles voies thérapeutiques.

La recherche de nouveaux candidats médicaments a également été facilitée par l'explosion des biotechnologies. En voici quelques exemples (42) :

- 1977 : production de la première hormone de croissance recombinante
- 1978 : première protéine produite grâce à l'insertion de son gène dans le génome de bactéries.
- 1984 : premiers anticorps monoclonaux
- 1986 : premier anticorps monoclonal mis sur le marché en prévention du rejet de greffe (anticorps anti CD3)
- 1994 : apparition des premiers anticorps monoclonaux « fully human » produits par des organismes eucaryotes transgéniques.

Le développement des biotechnologies est spectaculaire de par la possibilité de trouver des protéines thérapeutiques interagissant spécifiquement avec des cibles déterminées. Cette évolution semble néanmoins se ralentir depuis quelques années pour atteindre un plateau aux alentours des 170 molécules commercialisées en France.



**Figure 19 le biomédicaments en France (43)**

De plus l'évolution actuelle de ces développements va dans le sens d'une humanisation de plus en plus complète des bio médicaments afin d'en réduire le potentiel immunogène.

L'univers de la rétine médicale a profité du développement de ces biotechnologies. Avec l'expérience des traitements à spécificité faible (comme le laser et la Vertéporfine) et ayant désormais des cibles thérapeutiques identifiées et précises (comme le VEGF et apparentés) la recherche s'est axée sur des thérapies ciblées : Les anti-VEGFs.

Ces anti-VEGFs ont bousculé la prise en charge de la DMLA. Depuis 2006 une recommandation d'utilisation existe et aussi reprise dans l'argumentaire scientifique de la Haute Autorité de Santé relative à la DMLA exsudative. L'instauration d'un traitement anti-VEGF dès le diagnostic est recommandée voire même imposée. Un délai de 10 jours entre le diagnostic de DMLA exsudative et l'instauration du traitement par Anti-VEGF ne doit pas être dépassé. Ce délai de 10 jours a fait l'objet d'un consensus total au sein du groupe de travail mandaté pour la rédaction de l'avis de la HAS DMLA en 2006 (10).

Les anti-VEGFs sont des traitements administrés par injection intravitréenne (IVT) (44). L'injection intra vitréenne est une voie d'administration apportant de nombreux avantages : elle permet à la fois une action plus rapide et plus efficace. Bénéficiant d'une biodisponibilité de 1, elle permet donc d'injecter des quantités de principes actifs bien inférieures à celles nécessaires par voie péri oculaire ou même intraveineuse qui nécessiteraient un passage au travers de la barrière hémato-rétinienne.

Des recommandations mises en place par l'AFSSAPS existent avant toute IVT :

- *Il est indispensable d'informer le patient des bénéfices et des risques potentiels liés à la procédure et au médicament administré. Une fiche explicative doit être remise au patient pour l'informer et pour recueillir son consentement. (cf Annexe 3)*
- *Afin de limiter le risque oculaire infectieux, il sera demandé au patient(e) de ne pas se maquiller les yeux et le visage le jour de l'injection.*
- *Il est nécessaire de rechercher une infection oculaire ou péri-oculaire qui contre-indique l'IVT. De même, la présence d'une infection Extra-oculaire sans rapport avec l'indication doit faire différer l'IVT, sauf urgence.*
- *Il est nécessaire de rechercher l'existence d'une allergie éventuelle au produit utilisé.*
- *Il n'est pas nécessaire d'interrompre un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire.*
- *Une antibioprophylaxie par voie générale n'est pas indiquée. Concernant l'antibioprophylaxie topique pré-IVT, il convient de se référer à l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) du produit injecté.*
- *Il est recommandé de ne pas injecter simultanément les deux yeux le même jour. Cependant, dans des cas exceptionnels, une injection des deux yeux peut être réalisée le même jour, à condition de renouveler pour chaque œil la totalité du matériel utilisé. (cf Annexe 3)*

Il est rappelé que le traitement par anti-VEGF doit être exclusivement administré par des ophtalmologistes expérimentés dans les injections intravitréennes. Les IVTs doivent se faire dans un environnement assurant une asepsie totale : soit au bloc opératoire soit dans une salle blanche dédiée à cela. L'opérateur et le patient doivent être préparés avec une blouse, une charlotte, des gants et un champ stérile. Voici la procédure à suivre

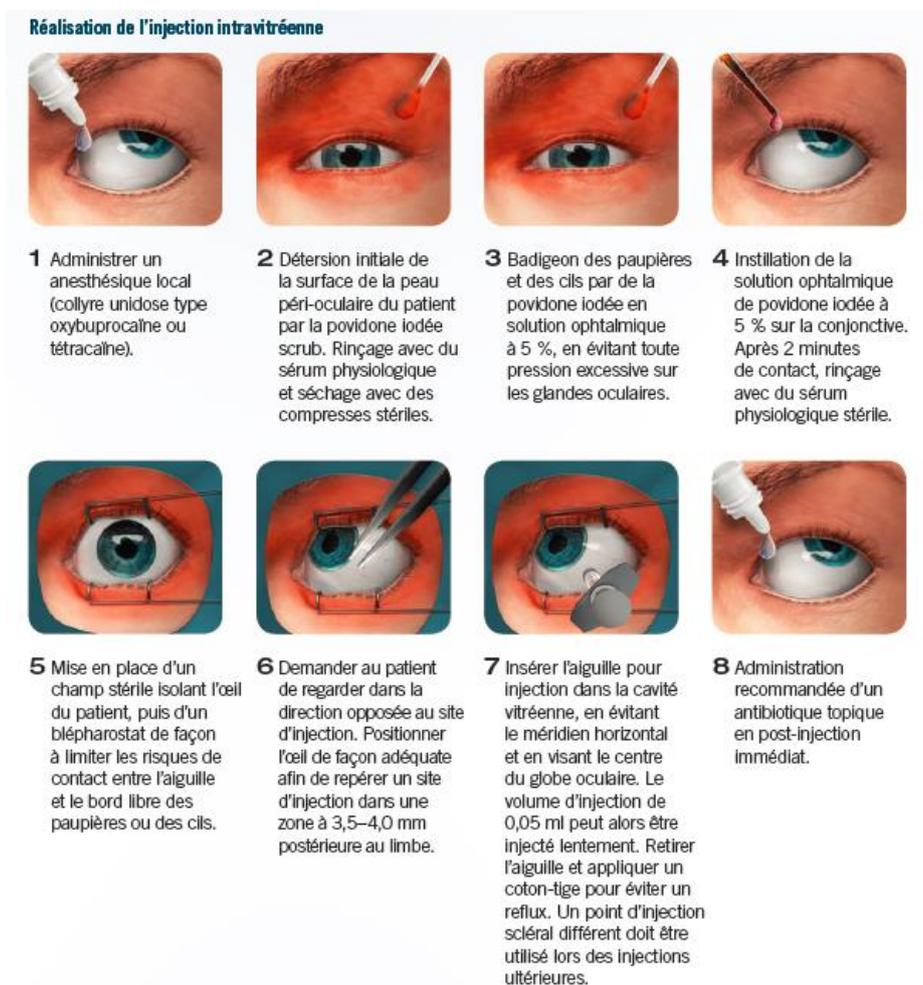


Figure 20 : Procédure pour injection intravitréenne (45)

## 2. Macugen® (pegaptanib de sodium) : un premier essai non réellement concluant

Le pegaptanib de sodium est la première molécule anti angiogénique découverte. Issue de la recherche d'OSI Pharmaceuticals aux USA, le pegaptanib a été approuvée en 2004. OSI pharmaceuticals a comme beaucoup de biotechnologie, choisi un partenariat avec Pfizer a la fin du développement clinique afin d'envisager une commercialisation. Pfizer a bénéficié de la commercialisation dans le monde entier sauf aux USA. Le pegaptanib de sodium obtient son autorisation de mise sur le marché européen le 31 Janvier 2016 via une procédure centralisée obligatoire pour ce type de médicaments.



En perspective cette inhibition spécifique du VEGF 165 semble être une alternative optimale de mode d'action afin de contrôler la néovascularisation pathologique sans induire d'effets collatéraux liés à une inhibition trop large.

### *i. Les essais cliniques*

Nous allons nous intéresser principalement à l'étude VISION (47) publiée en Décembre 2004 dans le *New England Journal of Medicine*. Cette étude est l'association de deux études visant à étudier l'efficacité et la tolérance du pegaptanib chez des patients DMLA différents de par leur acuité visuelle, tailles de lésions et types de lésions.

### *ii. Méthodologie*

L'étude VISION consiste en une association de deux études prospectives, randomisées en double insu, multicentrique au travers des Etats unis, du Canada, de l'Europe, d'Israël, de l'Australie et de l'Amérique du sud. 117 centres ont été étudiés dans ce rapport. Les patients éligibles étaient au minimum âgés de 50 ans, atteints de néovaisseaux rétrofovéolaires dus à une DMLA et une acuité visuelle de 20/40<sup>e</sup> à 20/320<sup>e</sup> dans l'œil étudié. Des classements par sous-types de patients ont été effectués en fonction de la localisation de la néovascularisation déterminée à l'angiographie à la fluorescéine.

Les patients sont randomisés en 4 groupes :

- 3 groupes traités par pegaptanib 0,3mg ; 1,0mg ou 3,0mg toutes les 6 semaines
- 1 groupe contrôle traité par injections simulées ou aussi appelé « sham ». dans ce groupe, le praticien effectue une injection simulée avec une seringue ou l'aiguille est manquante, il applique le bout de la seringue sur la pars plana afin de tromper totalement le patient. Cette technique permet de garder totalement le double insu. Les médecins en charge de l'évaluation des patients ne sont pas ceux qui effectuaient les injections.

Au total 1208 patients furent randomisés dans les deux études (586 dans la première étude aux USA et au Canada, associés aux 622 autres patients dans le reste du monde). La durée totale de l'étude était de 48 semaines, avec une analyse à la semaine 54.

Le critère principal d'analyse était comme pour la vertéporfine, le pourcentage de patient ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle à 48 semaines par rapport au groupe recevant des injections simulées. Ce qui correspond encore à un critère primaire relativement facile à atteindre en sachant que nous nous comparons à un placebo et non à d'autres standards en test. Les critères secondaires étaient :

- Le pourcentage de patient présentant un gain ou une stabilisation de l'AV

- Le pourcentage de patient présentant une baisse d'AV > 30 lettres ETDRS
- Le pourcentage de patient avec une AV <20/200

Un remarque importante est à noter, les patients pouvaient recevoir une photothérapie dynamique à la vertéporphine durant l'étude et cela selon la décision du prescripteur. Cette décision pouvait donc inclure un biais car non inclus de manière précise dans le protocole.

### iii. Résultats d'efficacité

Dans l'analyse finale les trois groupes sous pegaptanib aux doses de 0,3 ; 1 et 3 mg par injection diffèrent tous du bras placebo. Concernant l'analyse du critère principal de l'étude VISION, le pourcentage de patients ayant maintenus leur vision était de respectivement 70% ; 71% ; 65 % pour les groupes 0,3 ; 1 et 3 mg de pegaptanib vs un pourcentage dans le groupe sham de 55%. Les différences sont toutes significatives. Les auteurs concluent à une efficacité supérieure sur le maintien visuel avec le pegaptanib de sodium à la semaine 54.

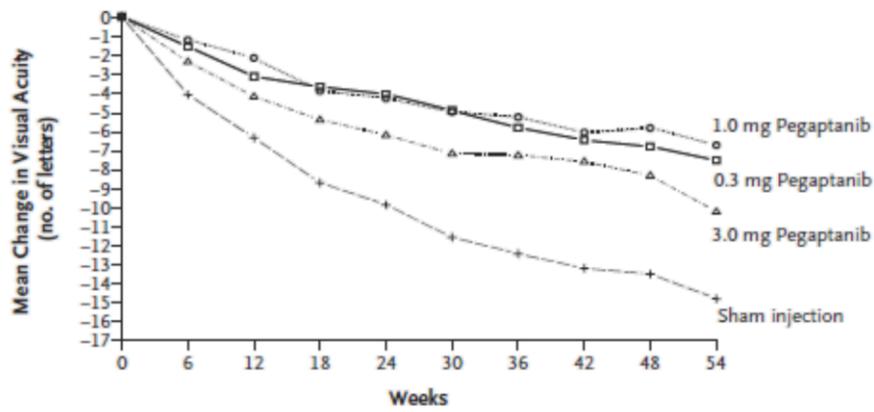
Tableau 5 : Résultat du critère principal de jugement dans l'étude Vision

Time	0.3 mg Pegaptanib (N=294)		1.0 mg Pegaptanib (N=300)		3.0 mg Pegaptanib (N=296)		Sham Injection (N=296)
	No. (%)	P Value vs. Sham Injection	No. (%)	P Value vs. Sham Injection	No. (%)	P Value vs. Sham Injection	No. (%)
Week 12	256 (87)	0.01	259 (86)	0.04	251 (85)	0.13	237 (80)
Week 24	242 (82)	<0.001	239 (80)	<0.001	224 (76)	0.003	190 (64)
Week 36	220 (75)	<0.001	229 (76)	<0.001	222 (75)	<0.001	175 (59)
Week 54	206 (70)	<0.001	213 (71)	<0.001	193 (65)	0.03	164 (55)

\* The differences between the doses of pegaptanib were not significant.

Concernant les critères d'évaluation secondaires nous ne pouvons en retenir des informations importantes mais ils sont tout de même intéressants à analyser.

Le Pegaptanib est efficace dès la 1<sup>ère</sup> IVT et cette efficacité se confirme tout au long de l'étude. En revanche, aucune nouveauté importante par rapport à la vertéporphine, nous ne contrôlons que la perte d'acuité visuelle. La différence entre les trois bras de traitement et le sham sont significatives ( $p < 0,001$  pour les bras 0,3 et 1 mg et  $p < 0,05$  pour le bras 3 mg) en terme de variation d'AV depuis la baseline, une tendance d'efficacité supérieure semble se dessiner pour les bras 0,3 et 1 mg contrairement à ce que l'on aurait pu attendre avec le bras 3 mg.



No. at Risk	
0.3 mg Pegaptanib	294 286 289 269 273 271 265 271 266 271
1.0 mg Pegaptanib	300 292 291 291 287 285 278 270 267 275
3.0 mg Pegaptanib	296 286 283 281 283 278 273 267 259 264
Sham injection	296 291 288 287 281 282 278 275 269 275

Figure 23 variation de l'AV au cours du temps dans l'étude Vision

Il n'y a pas de différence d'efficacité du pegaptanib quel que soit le type de néovaisseaux en angiographie, la taille de la lésion ou encore l'acuité visuelle initiale. Néanmoins pour tous les patients recevant la dose de 0,3mg, il semblerait qu'il y ait un avantage numérique par rapport aux autres bras sur ces critères.

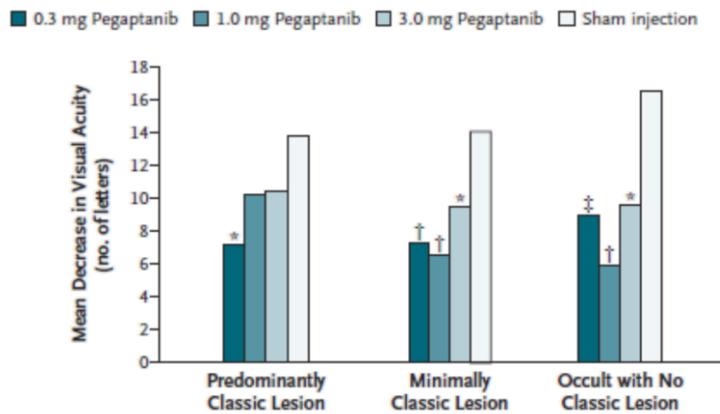


Figure 24 : Variation de l'AV en fonction du type de néovascularisation dans l'étude Vision

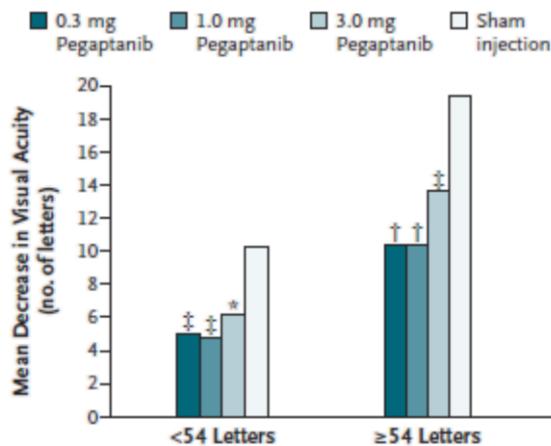


Figure 25 : Variation de l'AV en fonction de l'AV initiale

78% de la population étudiée était naïve de tout traitement et notamment de la vertéporfine à l'inclusion. Concernant le bras sham, un biais est présent dans cette étude en défaveur du pegaptanib, en effet un nombre très légèrement supérieur de patients ont bénéficié de traitement à la vertéporfine au cours de l'étude vs dans les bras Pegaptanib :

- 12% à baseline et 17% au cours de l'étude pour le bras 0,3mg
- 10% à baseline et 18% au cours de l'étude pour le bras 1mg
- 13% à baseline et 19% au cours de l'étude pour le bras 3mg
- 13% a baseline et 21% au cours de l'étude pour le bras Sham

Bien sûr ces proportions restent tout de même dans des intervalles très proches.

Une phase d'extension a suivi l'étude VISION (48) afin d'apporter des résultats à 2 ans soit 102 semaines. Les résultats y restent stables malgré la poursuite des IVTs.

#### *iv. Tolérance*

Suite à l'essai VISION, aucune différence n'a été observée concernant les événements non oculaires sévères entre les deux groupes (troubles hypertensifs vasculaires, des hémorragies, des événements thromboemboliques ou des décès). Les événements indésirables majeurs sont liés aux procédures d'injection avec potentiellement des endophtalmies ou dus à une hypersensibilité au produit (10).

Tableau 6 : Profils de tolérance des différents bras de traitement de l'étude Vision.

Événements oculaires en % de patients	Pegaptanib	Injections simulées
Douleurs oculaires	34 %	28 %
Corps flottants dans le vitré	33 % p < 0,001 %	8 %
Kératites ponctuées	32 %	27 %
Cataractes	20 %	18 %
Opacités dans le corps vitré	18 %	10 %
Inflammation de la chambre antérieure	14 % p < 0,001 %	6 %
Œdème de la cornée antérieure	10 %	8 %
Trouble visuel	13 %	11 %
Écoulement oculaire	9 %	8 %
Œdème de la cornée	10 %	7 %

#### *v. Place dans la stratégie thérapeutique*

En définitive le Macugen® ne représente pas la révolution que l'on pouvait attendre d'un premier anti-VEGF. Les comparaisons avec la vertéporfine sont difficiles, mais son efficacité reste tout de même similaire, nous pouvons souligner que 6% des patients gagnent plus de 3 lignes versus 2% dans le groupe contrôle (analyse à la limite de la significativité). Le Macugen® est un nouveau traitement qui permet de limiter la dégradation de l'acuité visuelle en général. La réponse des patients traités pour des lésions précoces semble légèrement meilleure versus celles plus chroniques. A la décharge du Macugen® l'interprétation des résultats est peut être gênée par l'utilisation de la PDT.

Le Macugen® obtient donc en 2006, en Europe, son autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la forme néovasculaire maculaire liée à l'âge. Il obtient un SMR important ouvrant droit au remboursement dans les formes rétrofovéolaires de la DMLA exsudative en tant que traitement de première intention chez les patients avec une néovascularisation choroïdienne à prédominance visible et ne pouvant être traités par Visudyne®. En revanche l'ASMR est de 5, aucune amélioration du service médical rendu dans ces formes (49).

Aujourd'hui et avec le développement des thérapies à disposition des ophtalmologistes, le Macugen® ne fait plus partie du paysage thérapeutique le SMR est désormais jugé comme insuffisant. Le Macugen® n'a donc plus de place dans la stratégie thérapeutique actuelle (49).

### **3. Lucentis® (Ranibizumab) : la révolution**

Genentech, biotechnologie du laboratoire Roche depuis 2009, et pionnier en recherche et développement sur le domaine de l'angiogenèse. Cette dernière est à l'origine de nombreuses publications autour du VEGF mais aussi de traitement intra vitréens. Ils ont donné naissance au Lucentis® et à l'Avastin®, traitements qui ont révolutionné littéralement la prise en charge de la DMLA exsudative.

#### ***i. Le concept : structure et mode d'action***

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé recombinant spécifiquement dirigé contre le VEGF-A. A la différence du pegaptanib et aussi suite aux mauvais résultats d'efficacité obtenus avec ce dernier, le ranibizumab possède une action plus large concernant le nombre d'isoformes du VEGF-A inhibées. Le ranibizumab est dirigé contre les isoformes 110 121 et 165 du VEGF A contrairement à la seule isoforme 165 pour le pegaptanib (50). L'hypothèse de base étant qu'une action légèrement plus large sur le VEGF A pourrait mieux contrôler l'inhibition de la liaison avec les VEGFR 1 et 2 et donc contrôler les situations pathologiques.

Le développement du ranibizumab est le fruit d'un travail raisonné de la part de Genentech. En effet, la firme américaine avait aussi en parallèle dans son pipeline le bevacizumab (Avastin®) ayant fait du contrôle de la néovascularisation un domaine de recherche stratégique car pouvait être à la fois utilisé en oncologie et en ophtalmologie.

Dès 1999, et sur la base des recherches faites en premiers lieux sur le bevacizumab, Genentech a essayé d'optimiser sa molécule pour un usage intravitréen. L'anticorps monoclonal humanisé avec sa longueur et son poids moléculaire (environ 150kdaltons) peut être un frein à la diffusion et à la pénétration dans les tissus rétiens. L'utilisation de fragments Fab (environ 45 kDalton) a été privilégiée et favorise la pénétration dans les tissus (51).

La deuxième adaptation concerne les parties variables du fragment Fab. L'objectif premier est d'inhiber avec la plus grande affinité les facteurs de croissance choisis.

Ainsi et contrairement au Bevacizumab, le Ranibizumab a été développé génétiquement au travers d'un processus de sélection de mutation des régions variables du fragment Fab. Afin de retenir uniquement la mutation possédant la plus grande affinité pour le VEGF A.

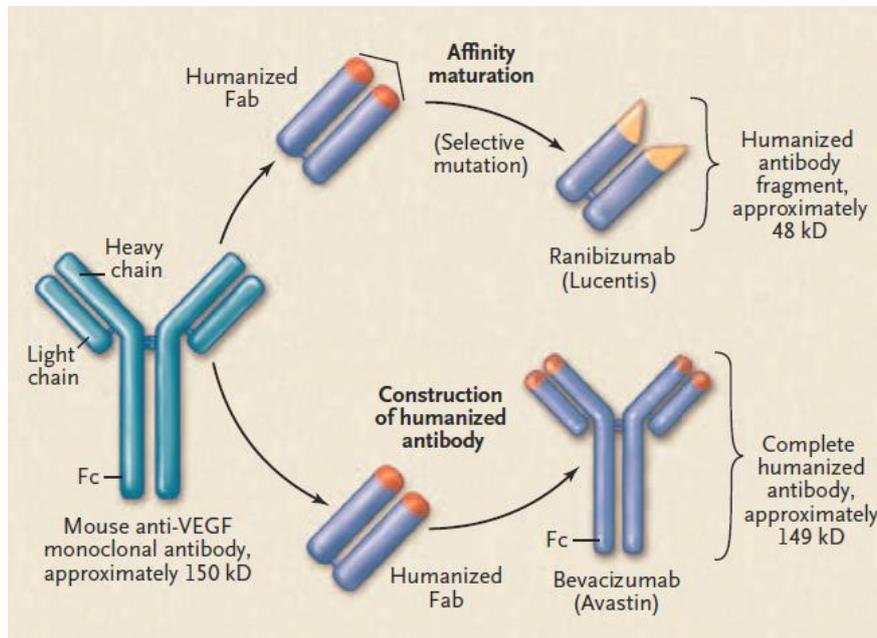


Figure 26: Différences structurelles entre Avastin et Lucentis

Ce développement donne naissance à une nouvelle biotechnologie prévue pour un usage intravitréen : le Lucentis®. La protéine pèse 48 kDa vs 149 kDa pour bevacizumab. Ces derniers dérivent d'un anticorps monoclonal humanisé de souris dont le gène est transfecté soit dans une bactérie (*Escherichia coli*) pour le ranibizumab soit dans des cellules ovariennes de hamster chinois pour le bevacizumab. De par son mode de production en cellule procaryote, le ranibizumab ne possède pas de glycosylation.

## ii. Les études pivotales

Le ranibizumab a bénéficié de deux études de phase 3 majeures afin de confirmer son homologation par la FDA (obtenue à la suite des phases 1 et 2) et demander son homologation à l'EMA. Ces deux études sont chronologiquement : Marina & Anchor. La stratégie d'insertion dans le marché de Genentech/Roche et Novartis est intéressante à étudier. L'étude Marina date de 2006 et compare le ranibizumab sous deux dosages (0,3 et 0,5 mg) en IVT mensuelles chez le sous type de patients DMLA n'ayant à ce jour pas réellement de traitement étudié : patient présentant une néovascularisation occulte ou « minimally classic » (néovascularisation mixte). En effet ni la vertéporfine ni le pegaptanib n'a pu montrer son efficacité dans ce type de néovascularisation. Cela a permis de lancer un essai de phase 3 contre injections simulées, pratique encore autorisée par la FDA en 2003.

Quand a Anchor, cette essai a été publié plus tard et se conclut par une publication en 2009. L'objectif est d'évaluer l'efficacité du ranibizumab mensuel sous deux dosages (0,3 et 0,5 mg) vs celle de la pegaptanib chez des patients DMLA présentant une néovascularisation visible. Cette étude inclut des centres à travers le monde. Genentech/Roche et Novartis ne peuvent se permettre désormais d'y exclure un bras contrôle tel que la verteporfine qui, de plus, a une réelle légitimité à la vue des résultats actuellement présentés dans son étude TAP.

#### a. Etude Marina (52)

- Méthodologie

Marina est une étude purement américaine incluant 96 sites et 716 patients suivis sur 2 ans. Cette étude est prospective randomisée en double insu contrôlée versus sham visant à étudier l'efficacité et la tolérance du ranibizumab injecté mensuellement.

Le critère primaire était encore une fois la proportion de patients perdant moins de 15 lettres ETDRS à 12 mois versus baseline. Deux doses de ranibizumab testées 0,3 et 0,5 mg, un traitement secours par pegaptanib était envisageable si la néovascularisation devenait visible.

- Les résultats

Les résultats sont sans appels, le critère primaire d'analyse a été atteint par le ranibizumab 0,3 ou 0,5 mg sans effets dose, et avec un taux de significativité important ( $p < 0,001$ ). A 12 mois, environ 94,5% des patients sous ranibizumab présentaient une perte inférieure à 15 lettres versus 62,2% pour le bras sham. A 24 mois, la conclusion reste la même avec une très légère baisse des proportions de patients dans les 3 groupes (pas de comparaison statistique disponible).

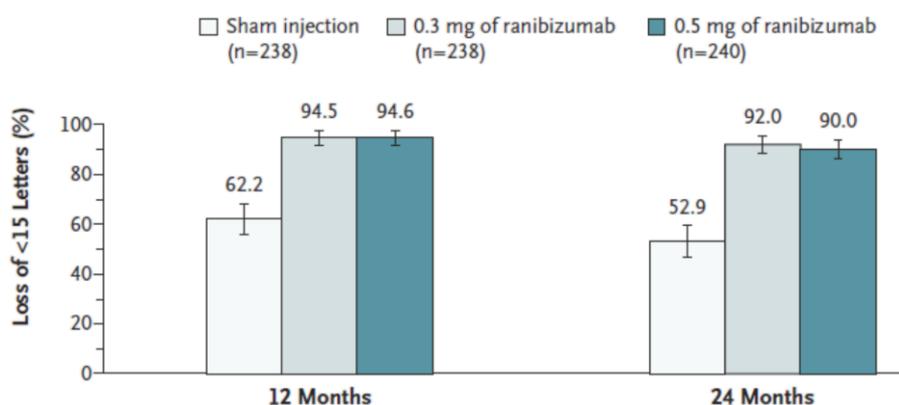
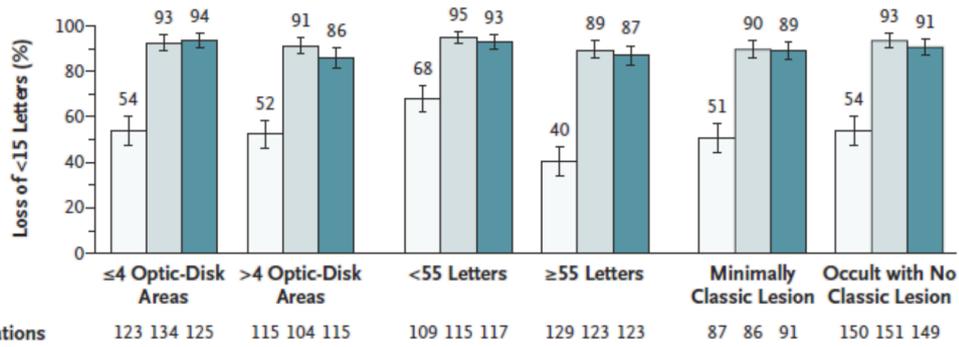


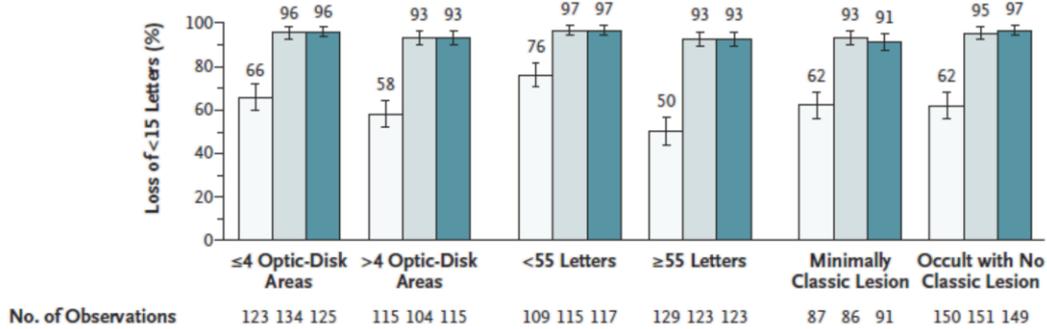
Figure 27 : proportion de patients perdant moins de 15 lettres ETDRS à 12 mois et 24 mois dans l'étude Marina

Cette efficacité est indépendante du sous-groupe de patients choisi à 12 mois et 24 mois.

**C 24 Months**



**B 12 Months**



**Figure 28 : Autres résultats d'efficacité retrouver a 12 mois ou 24 mois dans l'étude Marina**

Cette étude montre bien pour la première fois qu'avec un traitement par Anti-VEGF les patients peuvent gagner de la vision par rapport à l'inclusion et non plus simplement contrôler la perte d'acuité visuelle. A tous les dosages le ranibizumab montre une efficacité rapide dès l'instauration 7 jours après la première IVT tandis que le bras sham décroît de manière régulière et linéaire (p=0,006 pour le 0,3mg / p=0,003 pour le 0,5mg).

Ce gain atteint une phase de plateau après approximativement la 3<sup>e</sup> IVT et se maintient pour obtenir +6,5 lettres gagnées pour le bras 0,3mg et +7,2 lettres pour le bras 0,5 versus -10,4 lettres pour le bras sham. Plus de 3 lignes de vision de manque à gagner pour ces patients à 1 an. Ces résultats restent stables pour les bras Ranibizumab à 2 ans et continuent de décroître pour le contrôle.

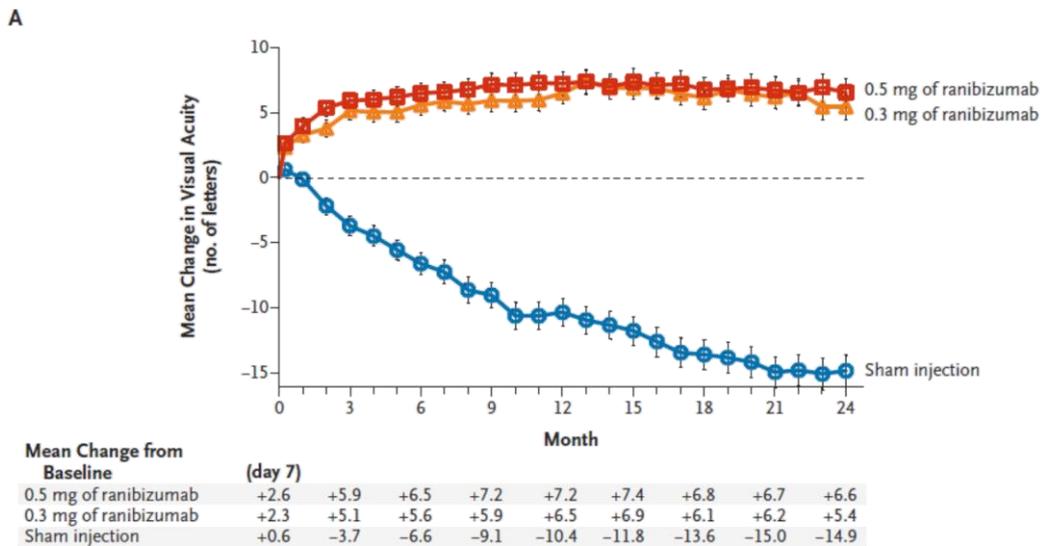


Figure 29 : Variation de l'AV moyenne à 12 et 24 mois dans l'étude Marina

Un des critères les plus sélectifs concernant le jugement de l'efficacité d'un produit en rétinologie est le pourcentage de patients gagnant plus de 15 lettres. Ce niveau de gain fonctionnel est clairement significatif pour la qualité de vie d'un patient DMLA. Près d'un tiers des patients sous traitement par ranibizumab atteignent ce niveau de gain et avec cette fois-ci un très léger effet dose.

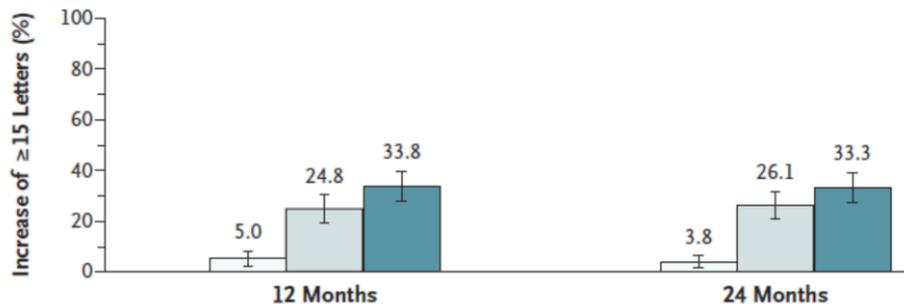


Figure 30 : proportion de patient bénéficiant d'un gain d'AV supérieur à 15 lettres ETDRS

- La tolérance

Durant les 2 années de l'étude, quelques signaux de tolérance sont apparus comme des inflammations, des décollements de rétine, des cas d'uvéites, des augmentations de la pression intraoculaire ou encore des endophtalmies liées à la procédure d'injection. Pas de signaux importants et voués à peser dans la balance bénéfice risque de manière majeure. Si l'on compare de manière directe les signaux d'alerte, le Ranibizumab possède un profil de tolérance similaire au Pegaptanib bien que ce dernier soit injecté moins fréquemment.

b. Etude Anchor (53)

Anchor est une étude qui repose sur une autre catégorie de néovaisseaux : la néovascularisation visible. Au moment de l'étude uniquement les résultats de l'étude TAP avec la vertéporfine avait une légitimité pour mémoire 59% des patients

perdaient moins de 15 lettres vs 31% sous laser simulé à 2 ans. Etude publiée en 2009 mais dont la phase d'inclusion débuta de Juin 2003 à Septembre 2004.

- Méthodologie

Anchor est une étude multicentrique (83 centres au travers du monde), internationale, randomisée, en double insu, contrôlée par traitement actif (Visudyne®) de phase 3 visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du ranibizumab chez des patients présentant une néovascularisation visible due à une DMLA.

423 patients ont été randomisés en 3 groupes (randomisation 1 :1 :1) :

- 0,3mg de ranibizumab mensuel + vertéporfine simulée

- 0,5mg de ranibizumab mensuel + vertéporfine simulée

- vertéporfine + injections simulées

Pour les bras traités par ranibizumab le recours à la vertéporfine était possible tous les 3 mois en fonction de l'avis de l'examineur.

Le critère principal de l'étude était le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres ETDRS. Critère encore une fois plus que classique pour l'approbation de traitement, mais avec l'étude Anchor nous sommes bien dans le premier essai randomisé de phase 3 contrôlé versus comparateur actif.

- Résultats

L'étude Anchor atteint là tous ses objectifs principaux et secondaires dès la première année de traitement. Elle démontre un effet du ranibizumab statistiquement supérieur et clinique relevant pour les patients étudiés et cela en comparaison à la vertéporfine.

A 12 mois, 94,3% et 96,4% des patients perdaient moins de 15 lettres pour respectivement les bras Ranibizumab 0,3 et 0,5mg versus 64,3% pour la vertéporfine ( $p < 0,001$ ). Une légère supériorité semble se dessiner pour le bras 0,5mg mais non confirmée à 24 mois avec 90% et 89,9% pour les bras 0,3mg et 0,5mg versus 65,7% pour le bras contrôle.

Tableau 7: Principaux résultats concernant l'AV à 12 et 24 mois dans l'étude Anchor

Efficacy Outcome	Verteporfin PDT (n = 143)	Ranibizumab 0.3 mg (n = 140)	Ranibizumab 0.5 mg (n = 140)
Lost <15 letters—n (%)*			
Month 12 <sup>†</sup>	92 (64.3)	132 (94.3)	134 (96.4)
Month 24	94 (65.7)	126 (90.0)	125 (89.9)
Lost ≥30 letters—n (%)*			
Month 12	19 (13.3)	0	0
Month 24	23 (16.1)	2 (1.4)	0
Snellen VA 20/200 or worse—n (%)			
Baseline*	46 (32.2)	35 (25.0)	32 (23.0)
Month 12	86 (60.1)	31 (22.1)	23 (16.4)
Month 24	87 (60.8)	32 (22.9)	28 (20.0)
Gained ≥0 letters—n (%)*			
Month 12	43 (30.1)	104 (74.3)	108 (77.7)
Month 24	41 (28.7)	109 (77.9)	108 (77.7)
Gained ≥15 letters—n (%)*			
Month 12	8 (5.6)	50 (35.7)	56 (40.3)
Month 24	9 (6.3)	48 (34.3)	57 (41.0)
Gained ≥30 letters—n (%)*			
Month 12	0	9 (6.4)	17 (12.2)
Month 24	3 (2.1)	12 (8.6)	20 (14.4)
Change from baseline (letters)*			
Month 12			
Mean (SD)	-9.5 (16.4)	8.5 (14.6)	11.3 (14.6)
Month 24			
Mean (SD)	-9.8 (17.6)	8.1 (16.2)	10.7 (16.5)

PDT = photodynamic therapy; SD = standard deviation; VA = visual acuity.

NOTE:  $P < 0.0001$  for all comparisons of each ranibizumab dose group with the verteporfin PDT group with the exception of Gained  $\geq 30$  letters, where at month 12  $P = 0.0018$  for the 0.3-mg ranibizumab group, and at month 24  $P = 0.0132$  and  $P = 0.0001$  for the 0.3-mg and 0.5-mg ranibizumab groups, respectively.

\*For ranibizumab 0.5-mg group, the number of patients with observations is 139.

<sup>†</sup>Primary efficacy endpoint.

Concernant la variation d'acuité visuelle moyenne à partir de baseline, l'efficacité du ranibizumab était rapide et durable et supérieure à la vertéporfine. La supériorité est encore une fois atteinte dès le premier mois de traitement. À deux ans, +8,7 lettres pour le groupe 0,3mg et +10,7 lettres pour le bras 0,5mg versus -9,8 lettres pour la vertéporfine. Une différence encore incroyable de 20,5 lettres en faveur du ranibizumab.

Sur ce critère une légère supériorité à la limite de la significativité statistique en faveur du bras 0,5mg s'est dévoilée.

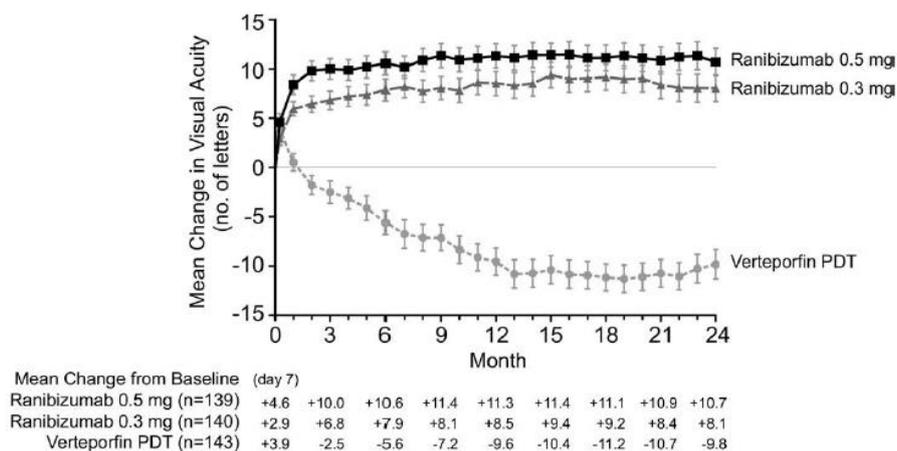


Figure 31: Variation moyenne de l'AV a 12 et 24 mois dans l'étude Anchor

- Tolérance

Le ranibizumab administré tous les mois pendant 2 ans a été bien toléré avec la même répartition des événements indésirables au sein des trois bras de l'étude et aussi par comparaison avec l'étude Marina.

c. Apports du Lucentis® dans ces études de phase 3

Le ranibizumab est le premier traitement anti VEGF permettant le gain d'acuité visuelle chez les patients DMLA compliqués de néovaisseaux occultes, visibles ou mixtes. Cette révolution est importante et se fait au prix d'injections mensuelles.

En comparant les deux études, nous en concluons à un profil de tolérance sans alerte particulière. Et certainement dû à la voie d'utilisation intravitréenne de ce produit.

Des enseignements généraux sont issus de ces deux études suite à différentes analyses de sous-groupes. Dans Marina et Anchor, les facteurs pronostics de bonne réponse visuelle sont par ordre décroissant : l'acuité visuelle de départ, la taille de la lésion et l'âge du patient. Un autre enseignement réside dans « l'effet plafond » qui affecte la magnitude des réponses en termes de gain d'acuité visuelle. En effet, malgré une efficacité importante sur le gain d'acuité visuelle, le ranibizumab permet d'atteindre un plafond d'AV, une capacité intrinsèque au patient. Et donc potentiellement les patients ayant perdu moins d'acuité visuelle entre le début de la maladie et l'initiation du traitement récupéreront moins (54).

Ces enseignements expliqueraient la différence entre les gains d'acuité visuelle retrouvés dans Anchor, numériquement supérieurs à ceux de Marina. La néovascularisation visible est considérée comme plus agressive sur le pronostic visuel que la néovascularisation occulte. Elle serait aussi diagnostiquée plus rapidement. L'ensemble de ces paramètres permet des gains d'acuité visuelle plus importants (53).

#### d. Place dans la stratégie thérapeutique (55)

Le Lucentis® obtient en Europe son autorisation de mise sur le marché via procédure centralisée le 28 Mars 2007. Couplé en France avec un SMR important et un ASMR de niveau 2.

Toutefois des réserves sont émises par la Haute Autorité de Santé tels que :

- des doutes sur le maintien de son efficacité au long terme,
- de l'inconnu sur le nombre optimal d'injections intravitréennes et des interrogations sur les critères du retraitement,
- des doutes sur la maîtrise et le strict respect de la procédure d'injection qui sont indispensables afin de limiter la survenue d'évènements indésirables locaux graves.

Le Lucentis® est donc remboursé en 2008 dans le traitement chez l'adulte de la DMLA à un prix avoisinant les 1200€. Le laboratoire Novartis responsable de la promotion et de la commercialisation du Lucentis®, en dehors des Etats Unis, a bénéficié d'un vent favorable des résultats des études Marina et Anchor associé à un cout de traitement par la Visudyne® / PDT déjà élevé.

#### *iii. Adaptations des pratiques : objectif de diminuer le nombre d'injection*

En effet, bien que les résultats d'injections mensuelles de ranibizumab fournissent de très bons résultats, la réalité est bien différente car cette attitude n'est pas facilement réalisable en pratique courante. Il y a une réelle nécessité de diminuer la fréquence des visites à la vue du nombre considérable de patients à traiter. Pour rappel, ces recherches étaient une demande de la Haute Autorité de Santé vue en 2007. Une succession de travaux ont été publiés de 2007 à 2012 validant une prise en charge par ranibizumab optimisée.

- Régime fixe trimestriel (56),(57)

Deux études ont tenté après Marina et Anchor d'explorer cette question. Il s'agit des phases 3b Pier et Excite. Ces développements ne sont pas issus du hasard mais construits à partir de données de pharmacocinétique issues des phases 1 et 2 du ranibizumab. Au cours de ces phases on a estimé que la durée d'action du ranibizumab injecté mensuellement serait d'environ 90 jours (58).

Pier (56) est une étude américaine, randomisée, multicentrique, en double insu contrôlée par sham cherchant à évaluer l'efficacité du ranibizumab injecté tous les trois mois. Cette étude fut initiée en parallèle des études Marina et Anchor avec un début des inclusions fin 2004. Elle regroupe 184 patients repartis selon 3 groupes :

-Sham

-Ranibizumab 0,3mg ou 0,5mg tous les 3 mois précédés d'une dose de charge de 3 IVT mensuelles successives.

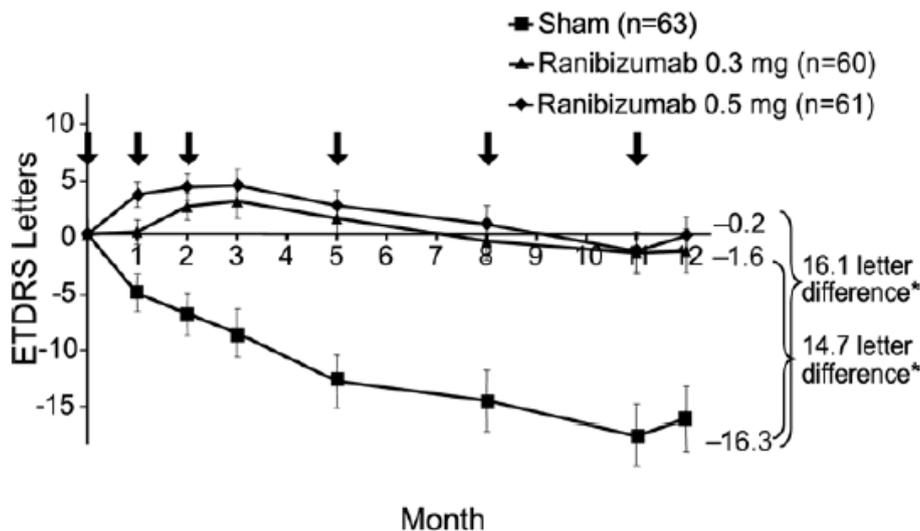


Figure 32 : Variation de l'AV dans l'étude Pier

Les résultats sont très modestes, un maintien de l'acuité visuelle initiale se présente mais est bien loin de l'amélioration de l'acuité visuelle que le ranibizumab apporte en schéma mensuel. La méthode de suivi des patients ou le rythme d'injections n'était de ce fait pas adapté à la molécule.

Excite (57), un deuxième essai réalisé incluant un groupe contrôle mensuel. En l'occurrence le « steering committee » d'Excite indique que la comparaison peut être difficile si aucun bras traité par traitement mensuel n'est prévu. Excite est une étude de non infériorité comparant des injections mensuelles de ranibizumab 0,3 mg avec 2 bras 0,3 mg et 0,5 mg trimestriels après une dose de charge de 3 IVT mensuelles.

Month	Core Treatment Phase												Primary End Point
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Ranibizumab 0.3 mg quarterly	○	○	○	◇	◇	○	◇	◇	○	◇	◇	○	→
Ranibizumab 0.5 mg quarterly	○	○	○	◇	◇	○	◇	◇	○	◇	◇	○	→
Ranibizumab 0.3 mg monthly	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	→

○ Ranibizumab    ◇ Sham treatment

Figure 33 : Protocole de l'étude Excite

Excite est une étude internationale multicentrique incluant l'Europe, l'Australie, le Brésil, Israël et la Turquie. Les paramètres OCT et notamment l'épaisseur centrale rétinienne ont été observés dans excite.

Concernant l'efficacité du traitement trimestriel, la non-infériorité n'a pas été atteinte par rapport au bras mensuel. Le gain d'acuité visuelle obtenu dans le bras ranibizumab mensuel est consistant versus les études Marina et Anchor. Les résultats des bras injectés trimestriellement de ranibizumab sont meilleurs que dans Pier mais indiquent bien qu'un tel régime d'injection ne permet pas de maintenir le gain d'acuité visuelle initial.

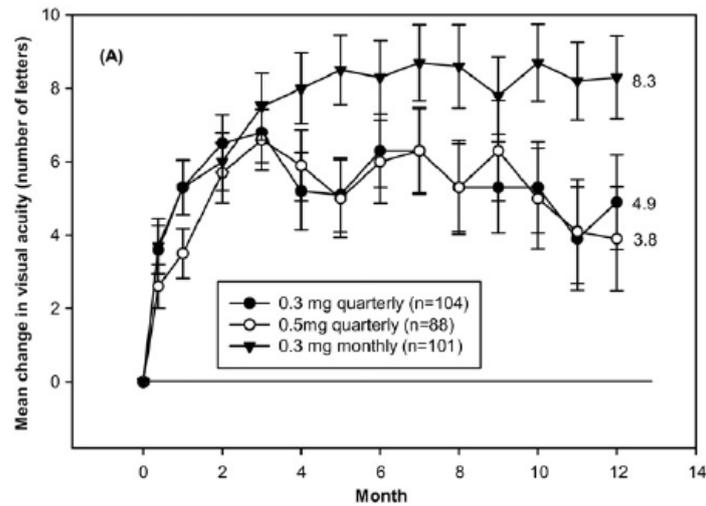


Figure 34 : Variation de l'acuité visuelle dans l'étude Excite

Sur les paramètres OCT, la même conclusion peut être dressée, la durée d'action du ranibizumab n'est pas suffisante pour tenir cette efficacité au long cours. Des épaisissements de l'épaisseur centrale rétinienne apparaissent simplement dus à la réapparition du fluide intra rétinien.

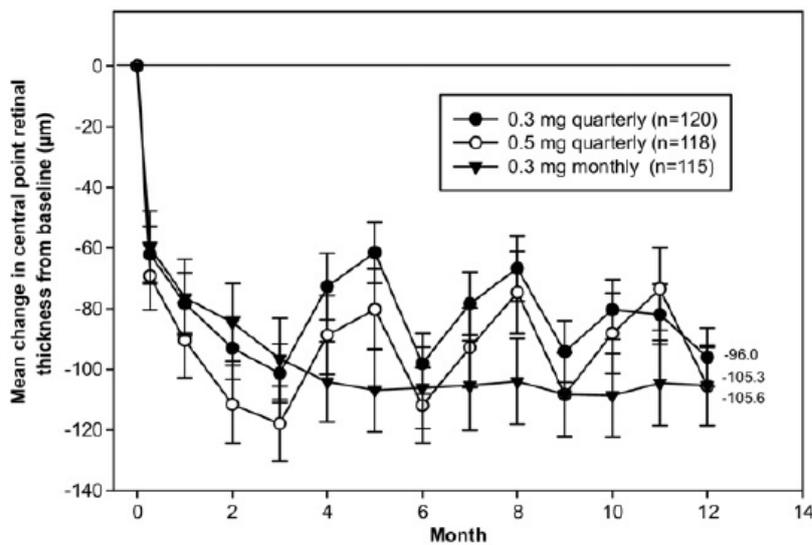


Figure 35 : Variation de l'épaisseur centrale rétinienne dans l'Excite

En définitive, ces intervalles fixes de 3 mois entre chaque injection précédés d'une dose de charge n'étaient pas adéquats pour maintenir les gains d'acuité visuelle. Une autre stratégie de traitement doit être trouvée.

- Le schéma PRN (Pro Re Nata) ou « à la demande »

La stratégie d'injection en PRN est issue d'observations effectuées dans les études Marina, Anchor et Pier. Ces observations ont contribué à la création d'un modèle théorique appelé : modèle médicament / maladie. Des observations cliniques

diverses montrent qu'un nombre de 5 à 9 IVT de Ranibizumab serait nécessaire afin d'obtenir un gain d'acuité visuelle satisfaisant (58).

Dans Marina, Anchor et Pier différents types de réponses thérapeutiques ont été observés soulignant l'intérêt d'un traitement individualisé pour les patients afin d'en diminuer le nombre d'IVT. Le modèle médicament / maladie a été utilisé afin d'évaluer l'impact d'un traitement flexible et individualisé sur la progression de la maladie du patient (59). Avec l'ensemble des données présentées dans ces trois études (à la fois pour les patients traités par ranibizumab ou sous traitement simulé) les auteurs ont pu créer un modèle théorique de progression de la maladie, et déterminer quel serait l'impact d'un traitement individualisé chez un patient donné. Le modèle mathématique décrit, montre qu'en moyenne les patients doivent recevoir 3 injections mensuelles initiales suivies de 5,1 IVT dans les 9 mois suivants. Les auteurs concluent qu'un traitement par ranibizumab instauré par 3 IVT mensuelles suivies de réinjection si et seulement si il y a une perte d'AV supérieur à 5 lettres avec un suivi mensuel strict peut être aussi efficace. Cela permet d'éviter un nombre d'IVT non nécessaire et d'augmenter drastiquement le rapport coût efficacité de la molécule (59). Le ranibizumab a par ce moyen une posologie dans son autorisation de mise sur le marché européenne en PRN basée uniquement sur l'AV avec la perte d'AV supérieure ou égale à 5 lettres. Décision assez étonnante pour l'EMA sachant qu'aucune étude clinique n'a réellement prouvé l'efficacité du modèle.

Ce PRN basé uniquement sur la perte d'AV est perfectible. La tendance a donc été d'inclure l'OCT comme examen anatomique supplémentaire afin de préciser cette prise en charge.

En 2007, une étude mono centrique sponsorisée par Genentech a testé la démarche : l'étude Pronto (60). Un faible nombre de participants a été inclus (n=40) mais 9,3 lettres ont été gagnées avec seulement 5,6 injections (incluant une dose de charge de 3 IVT mensuelles inauguratrices) au cours des 12 premiers mois. Les critères de retraitement étaient :

- une baisse de l'acuité visuelle d'au moins 5 lettres (ETDRS) associée à une reprise des phénomènes exsudatifs en OCT
- ou une augmentation de l'épaisseur centrale rétinienne maculaire d'au moins 100µm
- ou une nouvelle hémorragie sous-rétinienne
- ou une persistance de phénomènes exsudatifs en OCT, 1 mois après la dernière IVT de ranibizumab

S'en suit aussi l'étude Sustain (61), étude visant à évaluer l'utilisation du ranibizumab 0,3mg (puis 0,5mg dès que l'AMM européenne fut obtenue) en PRN chez 455 patients. Le PRN est constitué de 3 IVT mensuelles inaugurales puis sur les 9 derniers mois de l'étude, un PRN basé sur des critères fonctionnels et/ou anatomiques grâce à l'OCT.

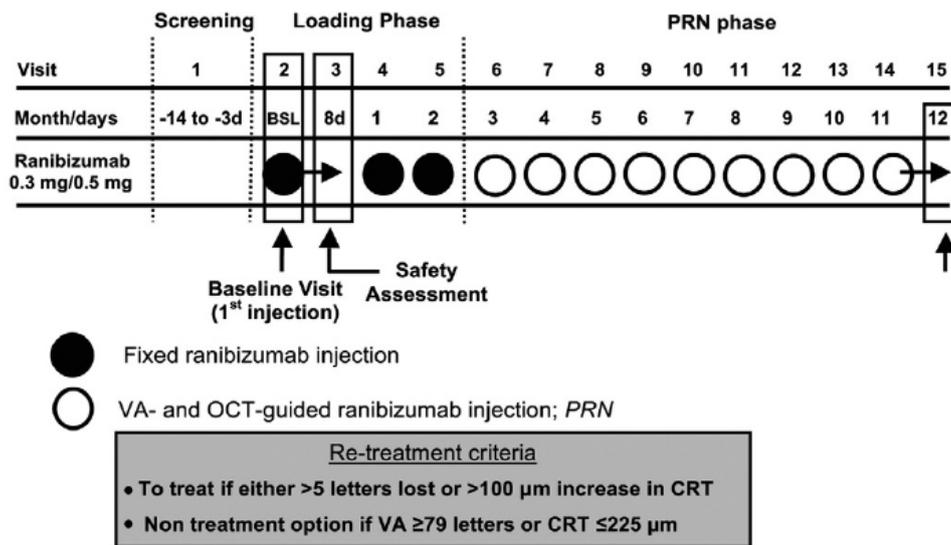


Figure 36 : Design de l'étude Sustain et critères de retraitement PRN (61)

Sur le plan de l'efficacité, la variation d'AV atteint un maximum après les 3 premières injections (+5,6L) puis décroît modérément du 3<sup>e</sup> au 9<sup>e</sup> mois pour enfin rester stable sur les 3 derniers mois de l'étude à +3,6L.

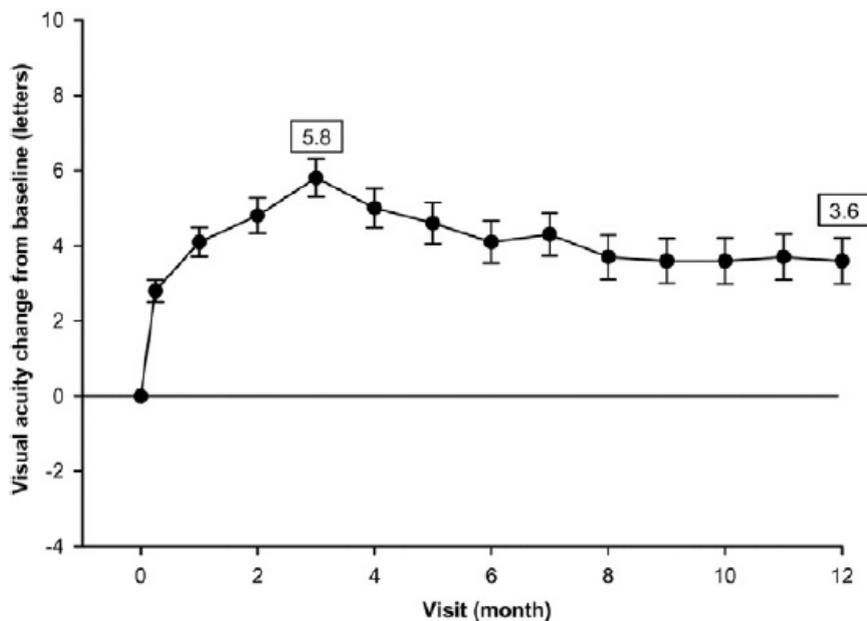


Figure 37: Variation de l'AV obtenue au cours de l'étude SUSTAIN (61)

Ces résultats d'efficacité du ranibizumab injecté en PRN diffèrent légèrement de ceux retrouvés dans les études avec injections mensuelles. Notamment sur la phase de stabilisation de l'AV où une légère augmentation de l'AV était encore visible. Ceci serait dû aux critères de retraitements PRN et aussi à la nécessité capitale du suivi mensuel du patient après la dose de charge, afin d'en déterminer un rythme de récurrence pour la suite du PRN.

De nombreuses études randomisées à grande échelle suivirent afin de valider ce nouveau schéma d'injection avec le Lucentis (CATT, IVAN et quelques autres). En

revanche, l'étude Harbor (62), dernière en date publiée, valide la méthode. Elle utilise une large population de patients (n=1098) et les dernières avancées en OCT grâce au module « spectral domain ». Ce module permet d'avoir une analyse autrement plus fine que sur les OCT « time domain » utilisés dans l'étude Pronto. La démarche de Genentech / Roche et Novartis au décours de cette étude de grande ampleur était d'analyser quelles seraient les variables permettant d'accroître l'efficacité clinique du ranibizumab. Un nouveau dosage quatre fois plus concentré à été aussi utilisé : le ranibizumab 2 mg par IVT.

Harbor est donc une étude de phase 3, multicentrique aux USA, randomisée et contrôlée par traitement actif sur 24 mois. Son but était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du ranibizumab aux doses de 0,5 et 2mg administrées de manière mensuelle ou en schéma PRN en fonction des bras de traitement chez des patients présentant une DMLA néovasculaire.

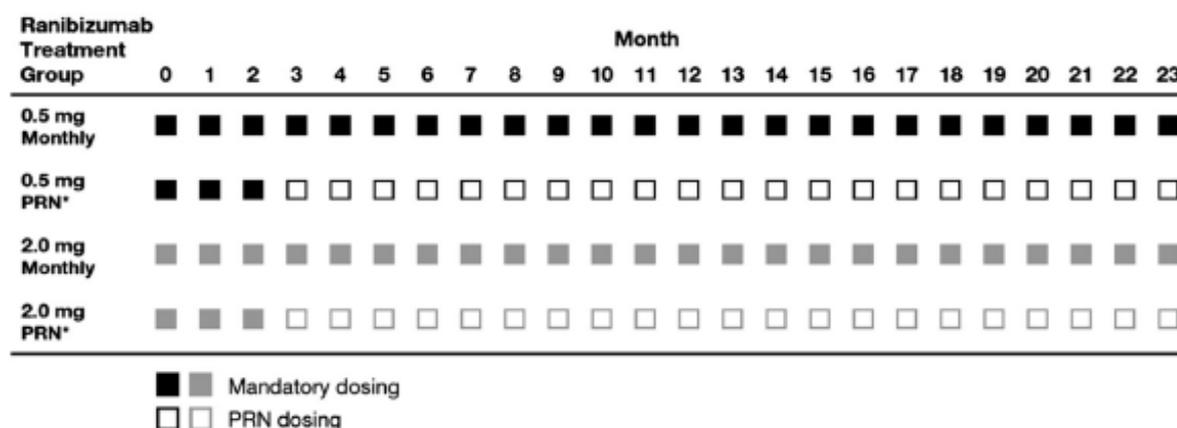


Figure 38 : Méthodologie de l'étude Harbor

L'étude Harbor a confirmé la non-infériorité clinique du PRN strict versus les schémas mensuels. A 1 an, les patients avaient des acuités visuelles de +8,2 lettres avec 7,7 IVT pour le bras 0,5 PRN. A 2 ans, l'acuité visuelle était maintenue mais avec cette fois environ 4 injections. Pas de supériorité observée avec les bras 2mg mensuels ou fixes.

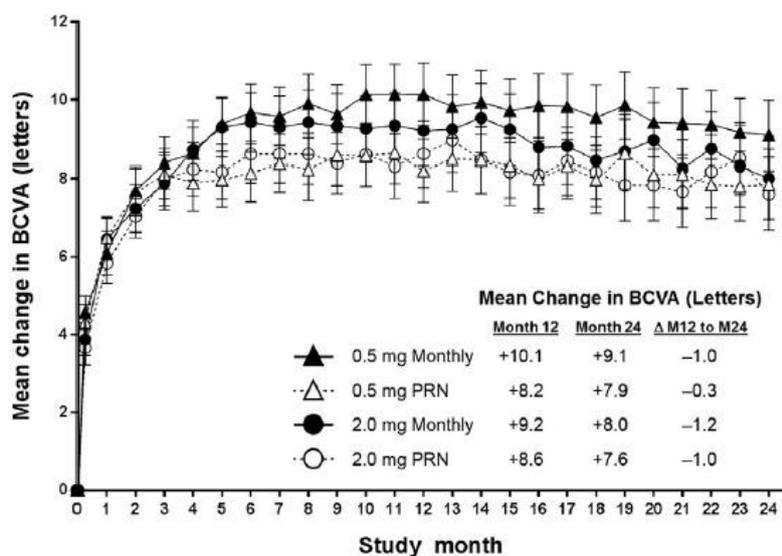


Figure 39 : Variation de l'AV dans l'étude Harbor en fonction des différents bras de traitement

Ces résultats montrent l'efficacité du PRN strict avec le ranibizumab, il permet de diminuer drastiquement le nombre d'IVT tout en gardant le contrôle maximal de l'acuité visuelle. En revanche cette méthode n'occulte qu'une partie du problème, le nombre de visites d'injections. Le patient reste obligatoirement contraint aux visites mensuelles chez son ophtalmologiste. La triade gagnante est donc 12 visites de suivi pour 7 injections et 7 lettres de gain.

- Evolution de la posologie recommandée dans les résumés des caractéristiques produit Ranibizumab (50)

La posologie du ranibizumab recommandée dans l'AMM obtenue en 2007 consiste en un schéma d'injection en PRN basé sur la baisse d'AV du patient uniquement. Plus précisément, il est recommandé d'effectuer « *une phase d'induction avec 1 injection par mois pendant 3 mois consécutifs, suivie d'une phase de maintien au cours de laquelle l'acuité visuelle des patients sera contrôlée une fois par mois. Si le patient présente une perte d'acuité visuelle de plus de 5 lettres à l'échelle « Early Treatment Diabetic Retinopathy Study » (ETDRS) ou l'équivalent d'une ligne sur l'échelle de Snellen, Lucentis doit être administré. L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à 1 mois* » (63).

Cette posologie a évolué vers un schéma « treat to target » dans les années qui suivirent. La différence avec le PRN classique concernant à la fois l'initiation du traitement et les retraitements. Au cours de ces deux phases, le Ranibizumab devait être « *injecté mensuellement jusqu'à ce que l'AV soit à nouveau stable sur 3 évaluations mensuelles consécutives* » (64). A noter que ces critères de retraitement sont toujours uniquement basés sur l'AV.

Les critères de retraitement basés sur l'OCT et/ou sur l'AV ne sont apparus qu'à partir de la publication de l'avis HAS DMLA en Juin 2012 (10).

S'ensuit en 2014 une mise à jour complète de la posologie recommandée par l'EMA pour l'utilisation du Lucentis. Cette nouvelle posologie laisse au médecin toute la liberté possible pour prendre en charge son patient DMLA. Les seules réelles recommandations sont attribuées à l'initiation d'un traitement et aussi sur la marche à suivre pour effectuer un « treat and extend ». Ces recommandations de posologie confèrent toute liberté de prise en charge au médecin ophtalmologiste, tant sur la fréquence des suivis que sur celle des injections. Il est stipulé que :

*« Lucentis doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes La dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg, administrée en une injection intravitréenne unique.*

*Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml. L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines.*

*Le traitement sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu. A l'initiation, chez les patients atteints de DMLA, , au moins trois injections mensuelles consécutives peuvent être nécessaires.*

*Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques. Si, selon l'avis du médecin, les critères visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'est pas bénéfique pour le patient, Lucentis devra être arrêté.*

*Le suivi de l'activité de la maladie peut inclure des examens cliniques, des tests fonctionnels ou des techniques d'imagerie, comme la tomographie à cohérence optique ou l'angiographie à la fluorescéine.*

*Si les patients sont traités selon un protocole « treat-and-extend », une fois l'acuité visuelle maximale atteinte et/ou qu'il n'y a plus de signe d'activité de la maladie, les intervalles de traitement peuvent être étendus progressivement jusqu'à réapparition de signes d'activité de la maladie et/ou de baisse visuelle. L'intervalle de traitement ne doit pas être prolongé de plus de deux semaines à la fois dans les cas de DMLA. » (50)*

#### ***iv. Application de ces recommandations en pratique courante***

La pratique courante est généralement bien différente des études cliniques prospectives interventionnelles ou l'ensemble des actions sont régis par un protocole

strict. La HAS a édité ces règles de prises en charge (10), depuis l'avènement des traitements par Anti-VEGF, l'objectif principal d'un traitement médicamenteux est le gain d'acuité visuelle pour le patient. Ce gain est décomposé en deux phases :

Premièrement un traitement par anti-VEGF doit être initié en urgence, dix jours maximum. Cette durée est gage de chance de récupération d'acuité visuelle après une phase d'instauration du traitement par anti-VEGF (généralement constitué de 3 IVT mensuelles). Au cours de cette phase le patient doit récupérer un maximum de ses fonctions visuelles.

Ensuite, une phase de maintien de cette acuité visuelle gagnée grâce à un suivi précis et rigoureux. La HAS insiste sur l'importance d'un suivi mensuel associé à un protocole d'administration validé.

Ces règles représentent les meilleures chances de transposabilité des résultats observés dans les études cliniques à la pratique courante ou « vraie vie ».

Suite à l'autorisation de mise sur le marché du Lucentis® la commission de la transparence a demandé au laboratoire de fournir des données sur l'utilisation en vie courante. Ces études correspondent à des investigations observationnelles, prospectives ou rétrospectives, multicentriques et sur une région donnée. En effet les pratiques peuvent varier de manière drastique en fonction des différentes régions.

L'étude Lueur initiée par Novartis en faisait partie. Elle est désormais intégrée dans l'avis de la transparence Lucentis du 17 Juin 2015 (55).

La population étudiée est de 517 patients présentant 591 yeux. Très peu d'yeux naïfs de tout traitement (environ 90). Concernant l'acuité visuelle initiale elle était de 55 lettres jugée comme comparable à Marina, Anchor et Pier.

Les résultats issus de cette étude sont malheureusement différents de ceux rencontrés dans les études de phases 3. A 4 ans, l'acuité visuelle chute de 10,2 lettres (IC95 = [-12,3 ; -8,1]) avec une perte constante de 2,3 lettres la 1<sup>er</sup> année, 2,5 lettres la 2<sup>e</sup> année, 2,6 lettres la troisième année et de 2,8 lettres la 4<sup>e</sup> année. La raison de ces résultats bien en deçà des études pivots réside dans le non-respect de la phase d'induction de manière stricte (31,3% des patients ont bien reçu 3 injections) et aussi dans le suivi de ces patients. La visite mensuelle de suivi n'a pas été respectée (5,79 visites de suivi la 1<sup>er</sup> année puis 4,33 la 2<sup>nd</sup>, 4,02 la 3<sup>e</sup> et 3,32 la 4<sup>e</sup>) et il est donc difficile d'estimer la récurrence précisément dans ce cas.

Ces résultats ne sont pas les seuls, d'autres études observationnelles retraçant l'utilisation du Lucentis® en vie réelle présentent des données concordantes.

Tableau 8 : différents résultats des études de pratiques courantes réalisées avec le Lucentis

Données à 1 an	Lumière (65)	Aura (66)	Twin (67)	Luminous (68)	UK national Audit (69)
Nombre d'yeux (naïfs de tout traitement)	551	340	881	706	12951
Gain Moyen d'AV	+3,2	+0,7	+4,3	+4,4	+2,0
Nombre moyen d'IVT	5.1	4,6	5,6	4,7	5*
Nombre de visite de suivi	8,6	8,8	7,4	7,5	9,2

\*médiane

L'impossibilité pour le médecin de suivre le patient mensuellement a un impact sur la détection de la récurrence, donc sur le nombre d'injections et finalement l'acuité visuelle finale. Sans respect de ces 12 visites de suivi le nombre optimal d'IVTs ne peut être atteint et nous ne pouvons attendre qu'un gain d'acuité visuelle moyen approximatif de 0 à 3 lettres en fonction des études.

Une récente méta analyse reprend les données de près de 26360 patients issus de 42 études observationnelles de vraie vie publiées entre 2007 et 2015. Les résultats montrent un potentiel gain d'AV avec le ranibizumab variant en fonction du nombre d'IVT et aussi du schéma d'injection mis en place. Le *treat and extend* permettrait d'avoir des résultats supérieurs au PRN. En revanche, le maintien au long terme est bien plus difficile à obtenir (70).

Ces études de pratique courante sont de plus en plus importantes pour les laboratoires et les autorités de santé, d'où la recherche actuellement de moyens de collecte de résultats facilités. Ces données de vraie vie rentrent dans les plans de maintien ou d'accès au marché et de la même manière peuvent intervenir au sein des négociations de prix avec le CEPS.

#### 4. Eylea® (aflibercept)

Suite à l'expérience ranibizumab, deux axes de développement se dessinent pour les industriels afin de développer de nouvelles molécules : augmenter encore et toujours l'efficacité sur le gain d'acuité visuelle ou augmenter la durée d'action de l'anti VEGF (71). Ces deux points furent investigués de manière précise par

Regeneron/Bayer afin de développer en quelque sorte une évolution de la révolution Lucentis®.

*i. Mode d'action*

L'affibercept est une protéine de fusion recombinante issue de biotechnologies. Afin de maximiser son affinité avec les facteurs de croissance, elle est composée de fragments de domaines extra cellulaires des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF humain, l'ensemble associé à un fragment FC d'une IgG1 humaine. Cette nouvelle protéine est formée comme une sorte de puzzle (72)). La sous unité 2 du récepteur 1 au VEGF ainsi que la 3 du récepteur 2 ont été choisies de par leur affinité relative pour ce facteur de croissance.

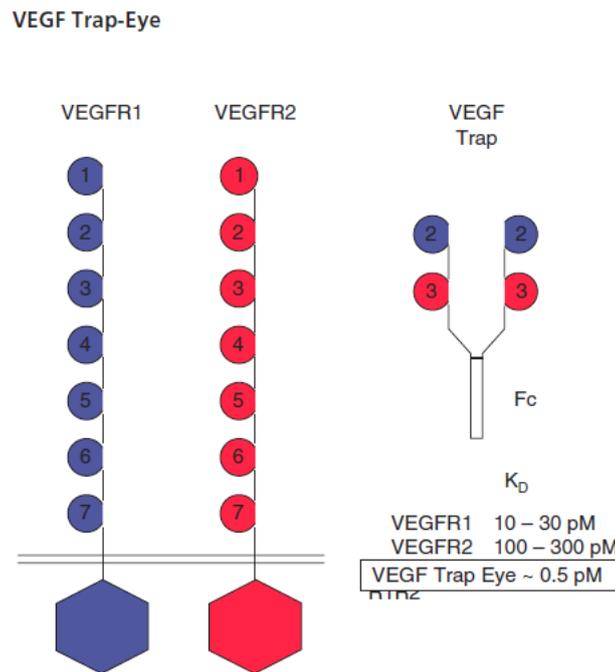


Figure 40 construction de l'affibercept (71)

L'affibercept est produit dans des cellules ovariennes K1 de hamster chinois par technologie de l'ADN recombinante (72). Ce mode de production via ADN recombinante lui permet d'utiliser des fragments d'ADN codant pour des fragments de protéines humaines et aussi de bénéficier de la glycosylation (73). Ces caractères sont toujours pensés dans le but de minimiser l'immunogénicité de la molécule.

Concernant son activité, l'affibercept ou « VEGF Trap Eye » possède une structure intéressante. Il agit comme récepteur leurre au VEGF, les deux bras constitués par les deux sous unités des récepteurs naturels forment un « trap ». Cette partie de la molécule aura pour but de piéger le VEGF par ses deux sites de liaison existant à sa surface contrairement au ranibizumab pour lequel il faudrait deux molécules pour fixer les deux sites de liaison (74).

L'inhibition des facteurs de croissance subit une évolution vers l'élargissement du spectre d'action. Cette inhibition multiple est recherchée pour contrôler au mieux la néovascularisation. Pour rappel, avec le Macugen®, un seul isoforme du VEGF A était concerné. Avec le Lucentis® toutes les isoformes du VEGF A sont ciblées et avec Eylea® nous recherchons une inhibition de :

- toutes les isoformes du VEGF A
- le PlGF (Placenta Growth Factor)
- le VEGF B

De plus l'affinité de l'aflibercept pour ces facteurs est supérieure aux récepteurs naturels mais aussi au ranibizumab et bevacizumab (75). Un rapport de 100 existe en faveur de l'aflibercept.

**Tableau 9 Affinités des différentes isoformes du VEGF A et PlGF pour l'aflibercept, ranibizumab et bevacizumab (75)**

VEGF inhibitor	Ligand	Kinetic binding parameters		
		$k_a/10^5$ ( $M^{-1} s^{-1}$ )	$k_d/10^{-5}$ ( $s^{-1}$ )	$K_D$ (pM)
VEGF Trap <sup>a</sup>	VEGF-A <sub>121</sub>	375.0 (5.0)	1.35 (.02)	0.360
VEGF Trap <sup>a</sup>	VEGF-A <sub>165</sub>	410.0 (10.0)	2.01 (.01)	0.490
Ranibizumab <sup>b</sup>	VEGF-A <sub>165</sub>	1.6 (0.003)	0.73 (.005)	46
Bevacizumab <sup>a</sup>	VEGF-A <sub>165</sub>	5.3 (0.01)	3.10 (.02)	58
hVEGFR1-Fc <sup>a</sup>	VEGF-A <sub>165</sub>	300.0 (20.0)	28.0 (1.0)	9.33
hVEGFR2-Fc <sup>a</sup>	VEGF-A <sub>165</sub>	152.0 (5.0)	135 (6.0)	88.8
VEGF Trap <sup>a</sup>	PlGF-2	17.5 (0.06)	6.81 (.03)	38.9
Ranibizumab <sup>b</sup>	PlGF-2	NB	NB	NB
Bevacizumab <sup>a</sup>	PlGF-2	NB	NB	NB
VEGF Trap <sup>a</sup>	VEGF-B <sub>(10-108)</sub>	352.0 (3.0)	6.74 (.09)	1.92

Numbers in parentheses represent the standard error of the kinetic fit

NB No binding under assay conditions used

<sup>a</sup> VEGF inhibitor captured on a Protein A-coupled sensor chip

<sup>b</sup> VEGF inhibitor captured on an anti-human Fab polyclonal antibody-captured sensor chip

Ces inhibitions multiples devront avoir pour conséquence un meilleur contrôle des processus angiogéniques et ainsi un meilleur contrôle de la physiopathologie (76).

De par son inhibition multiple, Eylea® va contrôler à la fois la formation de néovaisseaux ectopiques et perméables avec l'action anti VEGF A, mais aussi les processus d'hyperperméabilité vasculaire, d'infiltration leucocytaire et donc d'inflammation vasculaire locale via son action anti PlGF.

## ii. Etudes

Quel impact aura le mode d'action de l'aflibercept en clinique ? Marina et Anchor ont démontré l'efficacité du ranibizumab en injections mensuelles, schéma difficilement concevable à réaliser en pratique courante. Une adaptation a donc été trouvée avec le schéma PRN. Cette fois nous faisons l'économie d'environ 5 injections la première année mais la nécessité de réaliser 12 visites de suivi ne résout pas encore totalement le problème (59) (61).

En 2008 *Stewart et Rosenfeld* ont créé un modèle mathématique permettant de comparer l'activité théorique de l'aflibercept versus le ranibizumab. Ce modèle est basé sur les demi-vies intravitréennes et sur les résultats des tests de binding respectifs de ces dernières à quantité équimolaire.

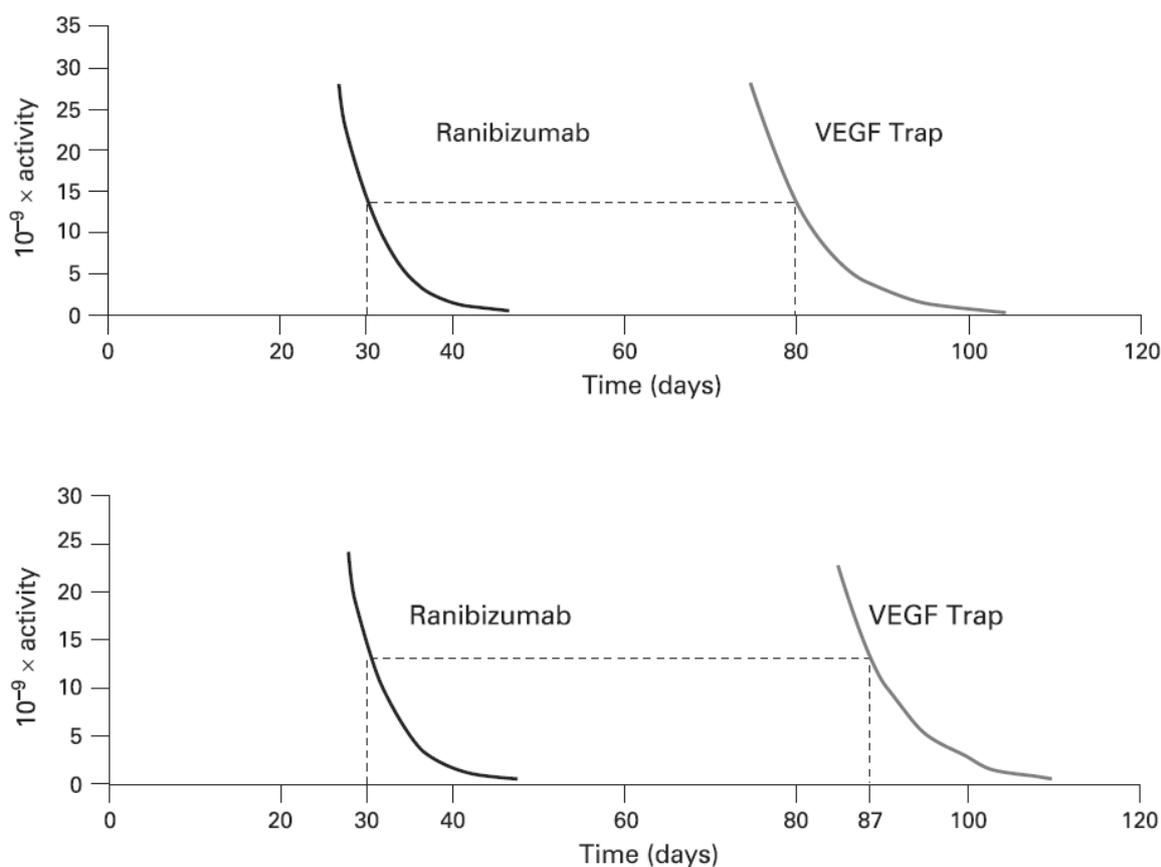


Figure 41 : Représentations graphiques des activités théoriques (haut = 1,15 mg d'aflibercept vs 0,5mg de Ranibizumab / Bas = 4mg d'aflibercept vs 0,5 mg de Ranibizumab) (77)

Les résultats confirment de manière théorique une activité plus de deux fois plus longue de l'aflibercept sur le VAGF-A que le ranibizumab. Les auteurs concluent sur une inhibition possible de dix à douze semaines. Cette étude et ces résultats ont permis de construire le design des phases 3 de l'aflibercept. (77)

L'efficacité clinique et la sécurité de l'aflibercept ont été évaluées dans un programme d'études internationales : VIEW (VEGF TRAP-EYE Investigation of Efficacy and safety in Wet AMD). Ce programme comprend deux essais cliniques de phase III visant à évaluer l'aflibercept dans le traitement de la forme néovasculaire de

la DMLA : l'étude VIEW 1 et l'étude VIEW 2 ont inclus près de 2500 patients. L'étude VIEW 1 a été menée aux USA et au Canada chez 1217 patients et l'étude VIEW 2 chez 1240 patients dans le reste du monde. Cela en fait les essais cliniques de phase 3 les plus larges et complets à date (78).

#### a. Objectifs et méthodologies des essais VIEW

Les études View sont des essais de non infériorité, multicentriques, randomisés, en double insu, contrôlés ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance des injections intravitréennes d'aflibercept comparées à celles du Ranibizumab dans la DMLA exsudative.

Ces essais initiés en 2008 et publiés en 2012 englobent exactement 2457 patients au travers du monde, repartis en 4 groupes de randomisation de rapport 1 :1 :1 :1 selon les molécules et schémas suivants :

- 0,5mg ranibizumab mensuel (ou Rq4)
- 2mg aflibercept mensuel (ou 2q4)
- 0,5mg aflibercept mensuel (ou 0,5q4)
- 2mg aflibercept bimestriel (ou 2q8)

View a permis de comparer le ranibizumab dans son utilisation la plus optimale (IVT fixes mensuelles) à deux dosages d'aflibercept et deux schémas différents.

Le critère d'analyse principal était encore une fois le pourcentage de patients présentant un maintien de la vision représenté par une perte inférieure ou égale à 15 lettres ETDRS à la semaine 52. Une phase d'extension à été prévue la deuxième année avec un schéma d'injection PRN capé à 3 mois (si en suivant les critères du PRN aucune réinjection n'était réalisée, le protocole obligeait l'investigateur à réaliser une nouvelle IVT 3 mois après la dernière en date).

Concernant les patients étudiés, nous retrouvons dans View, un panel complet des différentes formes de néovascularisation avec 35,6% de formes visibles, 37,5% de formes occultes et 26,2 % pour le bras Eylea®, les proportions sont identiques pour le bras Lucentis®.

#### b. Les résultats d'efficacité

La proportion de patients maintenant leur vision était équivalente dans l'ensemble des groupes à 1 an. Le bras 2q8 a atteint la non infériorité et même l'équivalence clinique avec le bras Rq4.

	VIEW 2			
	Ranibizumab		Intravitreal Aflibercept	
	0.5q4	2q4	0.5q4	2q8
Primary end point				
N (PPS)	269	274	268	270
Proportion maintaining vision (losing <15 ETDRS letters), % (n)	94.4% (254)	95.6% (262)	96.3% (258)	95.6% (258)
N (full analysis set)	291	309	296	306
Proportion maintaining vision (losing <15 ETDRS letters), % (n)	94.8% (276)	94.5% (292)	95.3% (282)	95.4% (292)

	VIEW 1			
	Ranibizumab		Intravitreal Aflibercept	
	0.5q4	2q4	0.5q4	2q8
Primary end point				
N (PPS)	269	285	270	265
Proportion maintaining vision (losing <15 ETDRS letters), % (n)	94.4% (254)	95.1% (271)	95.9% (259)	95.1% (252)
N (full analysis set)	304	304	301	301

Figure 42 résultats d'efficacité sur le critère primaire dans VIEW 1 et 2 à 52 semaines (78)

Concernant les critères secondaires, les gains d'acuité visuelle étaient similaires dans l'ensemble des groupes. Sauf dans l'étude VIEW 1 où le bras 2q4 était supérieur aux autres bras étudiés. Dans l'analyse poolée l'ensemble des bras culminent à près de 8 lettres gagnées ce qui reste comparable à Marina et Anchor.

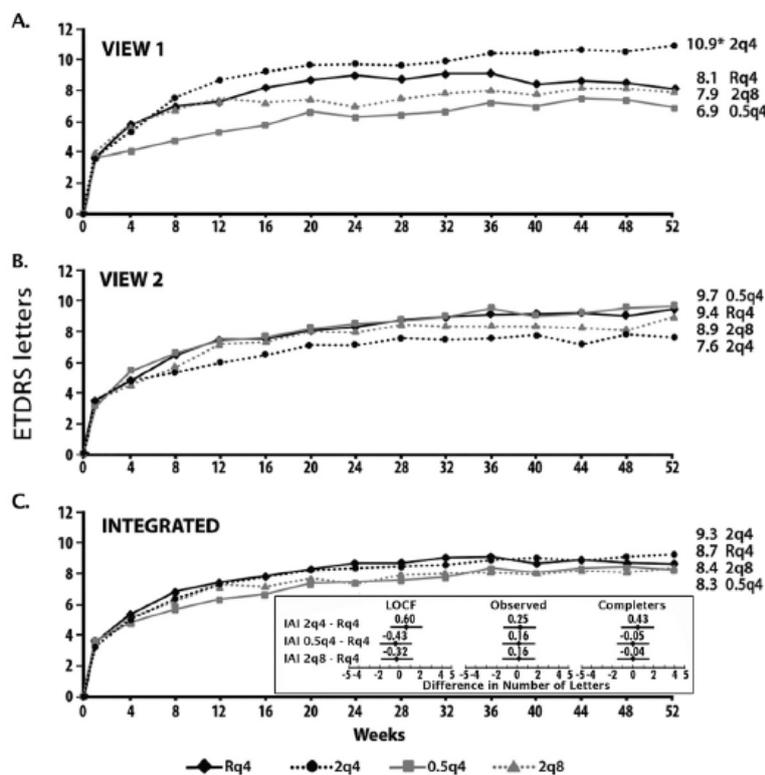


Figure 43 Variation moyenne de l'AV dans VIEW à 52 semaines (critère secondaire) (78)

De la même manière que dans Harbor, nous observons des diminutions de l'épaisseur centrale rétinienne constantes, stables et équivalentes dans le temps

pour l'ensemble des bras. De légères fluctuations étaient visibles sur le bras 2q8 dans View 2 mais sans impact fonctionnel.

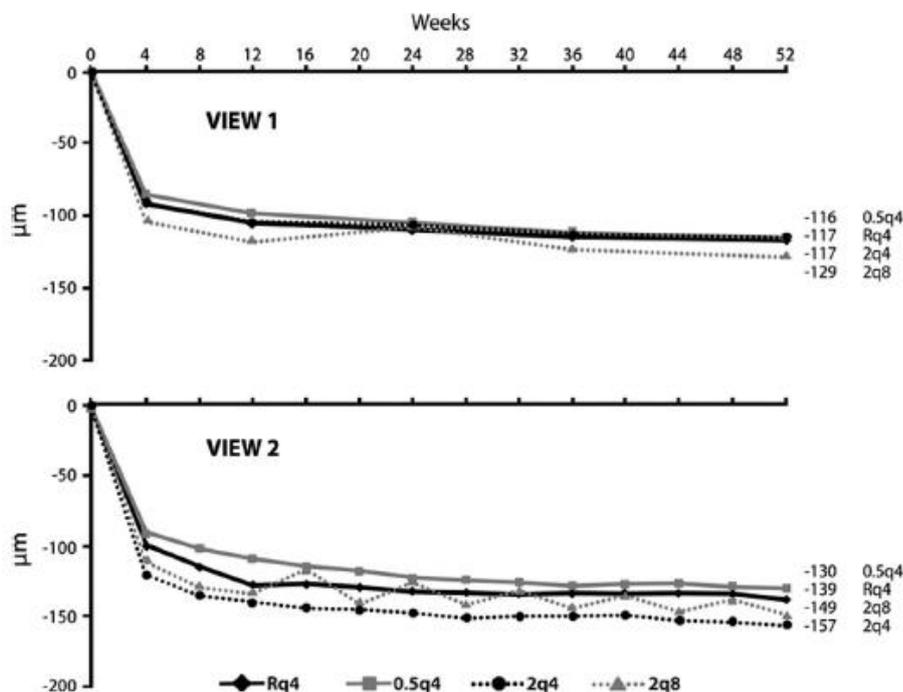


Figure 44 Variation de l'épaisseur centrale rétinienne dans VIEW à 52 semaines (critère secondaire) (78)

Des analyses de sous-groupes ont été réalisées à partir des données de VIEW 1. Au-delà de l'équivalence clinique les investigateurs ont cherché à différencier les deux traitements (79). La première analyse s'intéresse au nombre de patients présentant encore du fluide à l'OCT après les trois injections mensuelles : 29,4% sous ranibizumab en présentent encore versus 18,8 et 20,3% pour les patients sous aflibercept. Après la dose de charge, les patients sous ranibizumab sont contraints d'un risque 51% supérieur par rapport à ceux sous aflibercept de présenter du fluide après la dose de charge (intervalle de confiance : [27% ; 71%])

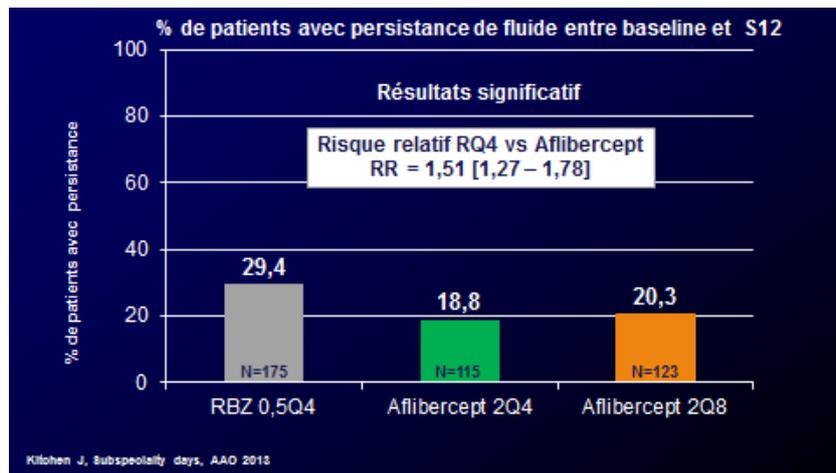


Figure 45 Pourcentage de patient avec persistance de fluide après la dose de charge dans VIEW

Dans un deuxième temps, les auteurs ont analysé l'influence qu'avaient ces caractéristiques anatomiques sur l'efficacité fonctionnelle. Deux conclusions importantes chez ces patients présentant encore du fluide après la dose de charge :

- à nombre d'injections égal, l'aflibercept propose un gain supérieur d'acuité visuelle versus le bras ranibizumab (+11,7 L versus +8,5 L ;  $p < 0,05$ )
- le schéma d'injection bimestriel appliqué dans le bras 2q8 ne présente pas une perte de chance vis-à-vis du bras Rq4 où des injections mensuelles de Ranibizumab étaient effectuées. Donc l'équivalence clinique de ces deux bras est aussi validée chez ces patients contraints à un pronostic plus sévère.

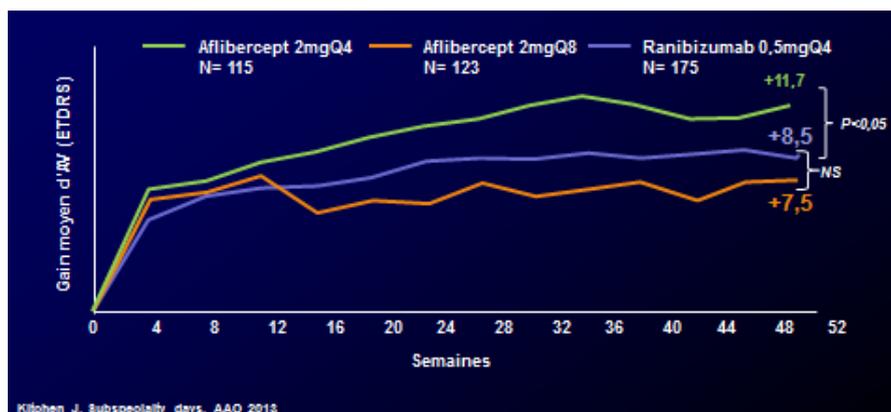


Figure 46 Variation de l'AV chez les patients présentant une persistance de fluide à s12

D'autres analyses de sous-groupes ont été présentées concernant l'incidence cumulative de réduction du fluide à 1 an vers des patients présentant soit du fluide intra rétinien, des DEP, les deux ou des formes plus modérées issues de View 1 et 2. Le bras aflibercept 2q4 se retrouve en grande majorité supérieur par rapport au

ranibizumab q4. Sur quelques formes le bras 2q8 surpasse le Rq4 par exemple dans les cas de DEP (80).

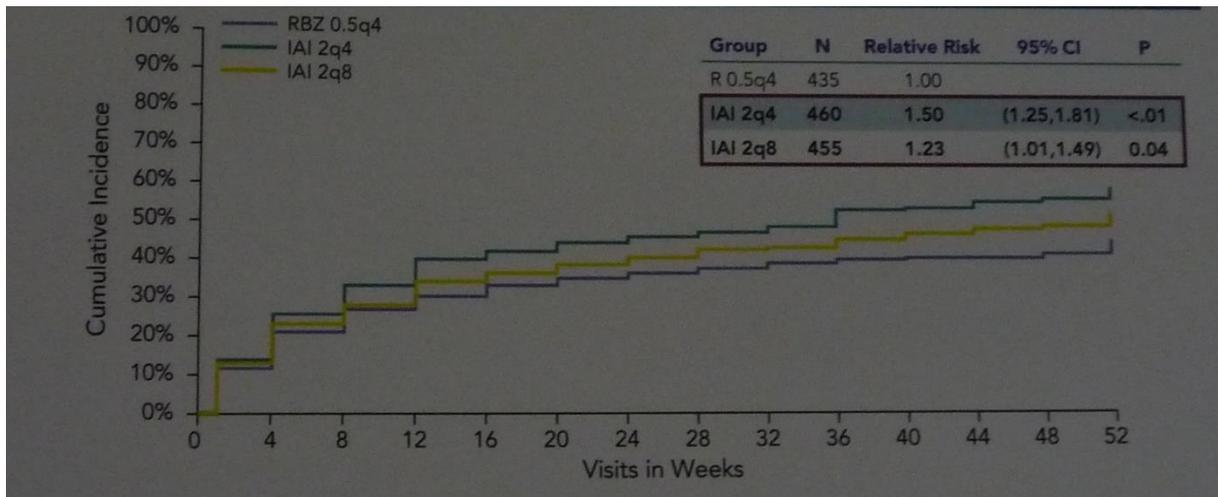


Figure 47 Incidence cumulative de disparition du DEP dans View (80)

La deuxième année dans VIEW, l'ensemble des bras Rq4, 2q8, 2q4 et 0,5 Q4 changent de régime d'injection pour le PRN capé à 3 mois (81).

Sur le champ de l'efficacité, les gains d'acuité visuelle se maintiennent même si une légère baisse se fait sentir principalement due au schéma PRN lui-même. Au niveau du nombre d'injections, les patients du bras 2q8 reçoivent en moyenne significativement moins d'IVT que le bras Rq4 la deuxième année (-0,55 IVT ; IC 95% [-0,79 ; -0,30] ; p<0,0001) dans le schéma PRN capé à 3 mois, cela dû à une proportion de patients recevant plus de 6 IVT inférieures pour le bras 2q8 versus le bras Rq4.

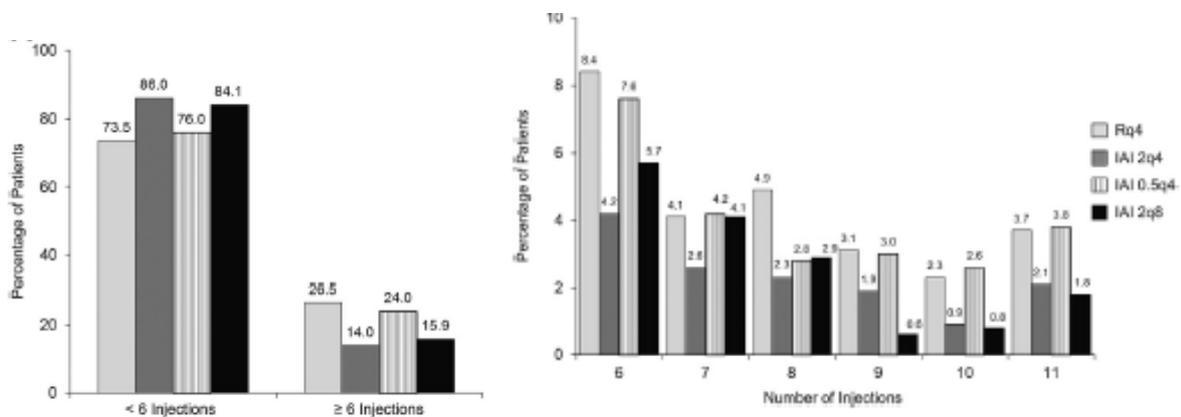


Figure 48 détails du nombre d'injection la deuxième année de traitement dans l'étude View (81)

### c. Le profil de tolérance

Le profil de tolérance issu de l'aflibercept étudié à deux dosages et selon deux modes d'administration dans les études View 1 & 2 est comparable à celui du ranibizumab pour lequel le recul est tout de même plus important. Les effets indésirables liés au traitement ou à l'injection ont été une hémorragie conjonctivale (26,7%), une douleur oculaire (10,3%), un décollement du vitré (8,4%), une cataracte (7,9%), des corps flottants vitréens (7,6%) et une élévation de la pression intraoculaire (7,2%). Quatre cas d'enophtalmies ont été rapportés sous aflibercept et cinq pour le ranibizumab, toutes posologies confondues (82).

#### d. Conclusion

L'aflibercept injecté tous les deux mois a montré son équivalence clinique face au ranibizumab mensuel. Cette posologie, de 2 mg d'aflibercept injectés de manière bimestrielle après 3 injections mensuelles initiales est la posologie recommandée la première année, cela sans nécessité de suivi intermédiaire, contrairement au ranibizumab ou elles sont censées être mensuelles.

Après les 12 premiers mois de traitement par aflibercept, l'intervalle entre deux injections peut être espacé en fonction des résultats anatomiques et/ou visuels. Dans ce cas, le calendrier de suivi doit être administré par le médecin administrant le traitement et les visites de suivi peuvent être plus fréquentes que les injections programmées selon le résumé des caractéristiques du produit.

Ce traitement anti-VEGF propose une réponse à la problématique posée par le Lucentis® 6 ans plus tôt.

Eylea® a obtenu en France son remboursement en novembre 2013 dans le traitement de la DMLA exsudative rétrofovolaire en première intention (10).

#### *iii. La Pratique courante ou « Vraie vie »*

Comme pour le ranibizumab, les études observationnelles sont très suivies par les médecins et autorités. Elles sont le reflet de la réelle efficacité clinique du médicament et donc d'importance capitale pour les payeurs.

L'aflibercept possède à ce jour un recul moins important concernant son utilisation en vraie vie. Des études sont initiées aux quatre coins du globe afin de vérifier cette transposabilité de view dans la pratique courante.

Très récemment, une première étude d'ampleur effectuée dans différents centres du Royaume-Uni fut menée. Le but de l'étude était double : premièrement évaluer la possibilité de réalisation de ce régime d'injection bimestriel la première année ainsi que l'évolution de l'acuité visuelle (83).

Il s'agit d'une analyse rétrospective réalisée à partir d'une base de données issues de 16 centres ophtalmologiques au Royaume-Uni, chez des patients atteints de DMLA exsudative et naïfs de tout traitements anti VEGF. L'ensemble des patients furent traités par aflibercept. 1840 yeux naïfs furent suivis durant 1 année, l'âge moyen des patients était de 80 ans, et ils possédaient une acuité visuelle initiale de 53,7 lettres ETDRS à l'inclusion, caractéristiques semblables à celles des patients inclus dans les études View.

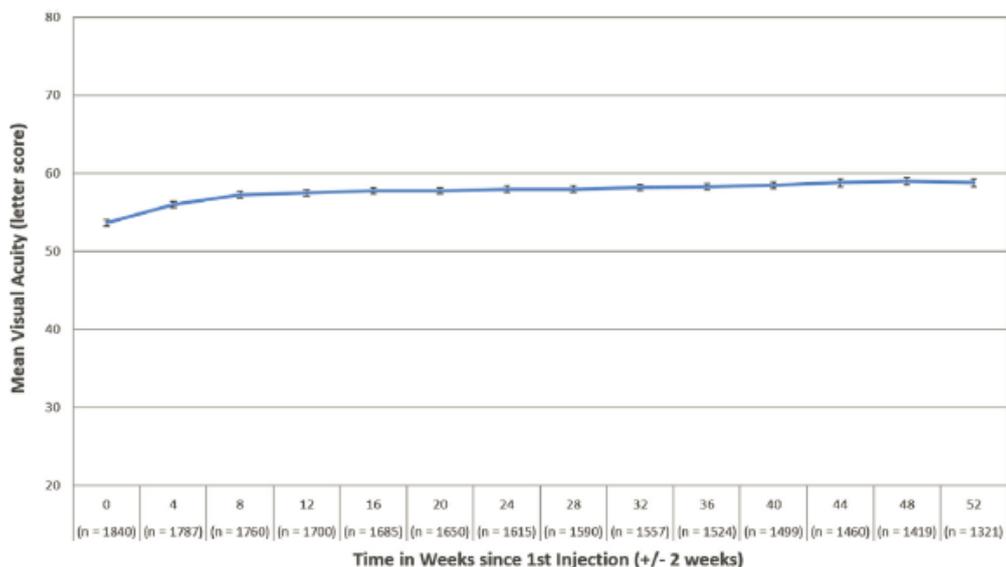


Figure 49 Variation de l'AV au cours du temps (83)

L'acuité visuelle obtenue à 1 an par les patients inclus n'est pas aussi importante que celle obtenue dans View, néanmoins reste tout à fait en lien avec la promesse initiale : +5,1 lettres ETDRS versus 8,4 dans View. Le tout, avec 7 injections et 7,3 visites de suivi en moyenne. Des études telles que celle-ci, réalisés avec la même méthodologie mais avec le ranibizumab en régime PRN ne mettent qu'en évidence que 2 lettres ETDRS de gain.

Les limites du ranibizumab dans son application telles que : la nécessité de visites mensuelles, sa durée d'action son pouvoir d'action sur le fluide rétinien ont permis de penser et construire l'aflibercept qui présente des résultats encourageant dans les études interventionnelles comme observationnelles de vraie vie.

Nous pouvons émettre comme hypothèse que le mode d'action serait la clef de ces résultats. Cette tendance est à confirmer dans les années à venir.

## 5. Avastin® (bevacizumab)

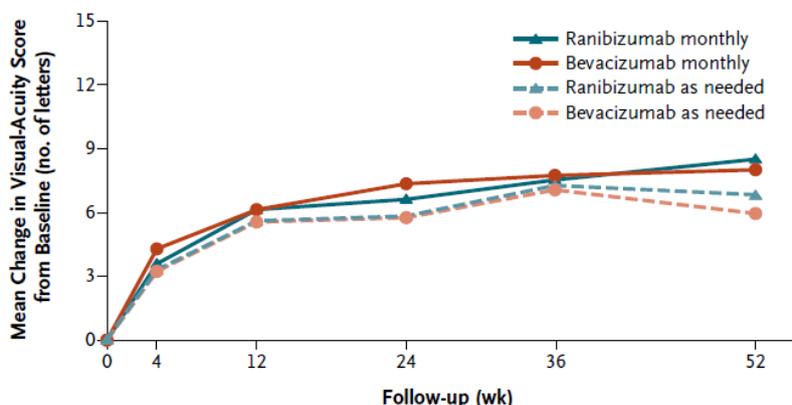
### i. *Le contexte*

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal recombinant développé et conditionné pour une utilisation intraveineuse en oncologie aux propriétés anti VEGF

A. La première étude qui a montré l'intérêt du bevacizumab pour le traitement des néovaisseaux issus de la DMLA a été publiée en 2005 par le Dr Phil Rosenfeld durant la période au cours de laquelle le Lucentis® était en test clinique (Marina Anchor) (84). L'annonce des premiers résultats du Lucentis® en intravitréen avait incité l'utilisation de l'Avastin® hors AMM alors que le Lucentis® n'était pas encore disponible. L'auteur après différents essais a finalement trouvé la dose requise de 1,25 mg pour 0,05 ml (qui est d'ailleurs le volume actuel injecté de Lucentis® ou d'Eylea®). S'en suit une utilisation exponentielle des IVT d'Avastin® au travers du monde en 2005. Puis le Lucentis® a pris la part de l'utilisation dès son remboursement en 2007 en France.

Différentes études ont comparé le ranibizumab au bevacizumab :

- CATT (*comparison of age related macular degeneration treatments trials*) (85) étude américaine comparant le ranibizumab au bevacizumab à la fois en régime mensuel et PRN.



Mean ( $\pm$ SE) Change in Visual-Acuity Score from Baseline (no. of letters)	4	12	24	36	52
Ranibizumab monthly	+3.6±0.5	+6.1±0.7	+6.6±0.8	+7.5±0.9	+8.5±0.8
Bevacizumab monthly	+4.3±0.6	+6.1±0.7	+7.3±0.9	+7.7±1.0	+8.0±1.0
Ranibizumab as needed	+3.3±0.6	+5.6±0.7	+5.8±0.7	+7.2±0.7	+6.8±0.8
Bevacizumab as needed	+3.2±0.5	+5.6±0.7	+5.8±0.8	+7.1±0.9	+5.9±1.0

Figure 50 Variation de l'AV dans CATT (85)

- GEFAL (*Groupe d'évaluation français Avastin® vs Lucentis®*) (86) étude Française publiée en 2013, de non infériorité comparant le ranibizumab au bevacizumab dans un régime PRN classique après dose de charge.
- IVAN (*Inhibition of VEGF in Age-related choroidal Néovascularisation*) (87) étude anglaise évaluant aussi les deux molécules dans le même schéma en 2013

L'ensemble de ces études face/face démontre une équivalence clinique des résultats quel que soit le schéma de traitement (fixe ou PRN).

Une récente Meta-analyse reprenant 5 études cliniques randomisées comparant ranibizumab au Bevacizumab fut réalisée. Cette méta-analyse regroupe 2686 patients DMLA chez lesquels aucune différence en termes de gain d'acuité visuelle n'est observée à 1 an. Le Ranibizumab présenterait un effet bénéfique sur l'amélioration des paramètres anatomiques ainsi que sur le nombre de patient ayant au moins un évènement indésirable sérieux, avec un risque diminué de 34% (88).

Plus précisément sur la tolérance, il n'existe aucune différence entre les bras. Cependant les études n'étaient pas dimensionnées pour cela et certaines caractéristiques de l'Avastin® pouvaient quand même évoquer un profil de tolérance moins avantageux pour le patient :

- la présence d'un fragment Fc qui favoriserait le passage systémique de la molécule pour provoquer des effets indésirables systémiques. Effet non démontré, de plus que l'expérience Eylea® actuelle ne nous montre pas de différence sur ces évènements systémiques par rapport au Lucentis® qui ne possède pas de fragment Fc.
- la reconstitution du produit sous hôte à flux laminaire. L'Avastin® est commercialisé en oncologie sous flacon de 4 ou 16ml. Cela nécessite obligatoirement la reconstitution du produit en divisant les doses. Il y a donc un risque important de contamination du aux manipulations. Ce risque favoriserait les endophtalmies.
- La composition pharmaceutique de la solution d'Avastin® qui dispose d'une osmolarité, et d'un pH destinés à des administrations intraveineuses.
- La présence potentielle de particules. Selon la pharmacopée américaine les normes de présence de particules en suspension vues au microscope sont bien différentes entre les médicaments administrés par injection intravitréenne ou par injection intraveineuse. Les normes concernant les solutions pour injections intraveineuses permettent une présence de particules de taille et nombre plus importants. Ces dernières ont été étudiées et seraient la cause de neuropathies optiques, glaucomes et augmentation de la pression intraoculaire chez la souris (88)

**Tableau 10 Normes USP destinée aux contrôles de particules pour les injections intravitréennes**

	Diameter		
	≥ 10 µm	≥ 25 µm	≥ 50 µm
Number of particles	50 per mL	5 per mL	2 per mL

**Tableau 11 Normes USP destinée aux contrôles de particules pour les injections intraveineuses**

	≥10 µm	≥25 µm
Small-Volume Injections	3000	300 per container
Large-Volume Injections	12	2 per mL

Ces caractéristiques techniques devraient être reconsidérées et prises en compte dans un plan de communication des autorités de santé afin de potentialiser l'utilisation de molécules ayant été développées pour une utilisation intravitréenne. L'utilisation hors AMM de l'Avastin® en ophtalmologie était tout à fait légitime avant l'arrivée du Lucentis® sur le marché. Elle l'est moins à ce jour sachant qu'une deuxième option thérapeutique existe grâce à l'Eylea®

Le développement des anti-VEGF constitue une révolution dans la prise en charge de la néovascularisation due à la DMLA. Un premier essai manqué avec le Macugen® associé au développement de l'oncologie ont permis de créer cette fois des molécules efficaces pour traiter la DMLA exsudative.

Aujourd'hui plusieurs options thérapeutiques se présentent aux médecins ophtalmologistes et cela pour le plus grand bien des patients.

**Tableau 12 caractéristiques des différents anti-VEGFs**

	<b>pegaptanib</b>	<b>bevacizumab</b>	<b>ranibizumab</b>	<b>aflibercept</b>
<b>Commercialisation</b>	2006	2004 (oncologie)	2007	2013
<b>Structure de la molécule</b>	Aptamer	Anticorps monoclonal humanisé de souris	Fragment Fab d'un Anticorps monoclonal humanisé de souris	Protéine de fusion
<b>Poids moléculaire (kDa)</b>	50	149 <sup>2</sup>	48	115
<b>Méthode de production</b>	Synthèse chimique	Cellule ovarienne de hamster chinois	Escherichia coli	Cellule ovarienne de hamster chinois
<b>Monde d'utilisation originel</b>	Intravitréen	Intraveineux	Intravitréen	Intravitréen
<b>Cible</b>	VEGF A 165 uniquement	Toutes les isoformes du VEGF A	Toutes les isoformes du VEGF A	Toutes les isoformes du VEGF A + PlGF
<b>Affinité pour le VEGF A 165 (KD en pM)</b>	50	58 - 1100	46 - 192	0,5
<b>Demi-vie intravitréenne (jours)</b>	3,9 (singe)	4,32-6,61 (lapin) 3,1 (singe) 6,7-10 (humain)	2,6-2,88 (lapin) 3-3,2 (singe) 7,1 (humain)	4,5-4,7 (lapin)
<b>Durée d'action relative (-/+/-+)</b>	+/-	-	-	+
<b>Efficacité relative sur le gain d'AV dans les études de phase 3 (-/+/-+)</b>	-	+	+	+
<b>Efficacité relative sur le gain d'AV dans les études de pratiques courante (-/+/-+)</b>	-	-	-	+/-
<b>Profil de tolérance relatif (-/+/-+)</b>	+	+	+	+

Les développements des molécules anti-VEGFs a des tendances affirmées avec :

- une utilisation de plus en plus courante de la biotechnologie
- une humanisation complète de la molécule
- une durée d'action potentialisée
- un spectre d'action de plus en plus large

Rappelons qu'actuellement ces molécules anti-VEGF indiquées et remboursées dans le traitement de la DMLA néovasculaire sont des traitements de première intention. L'instauration du traitement constitue une urgence et doit se faire dans les 10 jours suivant le diagnostic. Leur utilisation est désormais courante dans les cabinets/cliniques/hôpitaux des ophtalmologistes rétiniologues. A ce jour, il n'existe aucune recommandation d'utilisation favorisée entre les anti-VEGFs, ces guidelines viendront peut être avec les données cliniques à venir. L'avantage de plusieurs options thérapeutiques permet aussi au médecin ophtalmologiste d'effectuer des switch thérapeutiques au sein de cette classe dans le but d'éviter les évènements de tachyphylaxie potentielle.

## **B. Caractère économique de l'utilisation des anti-VEGFs**

### **1. Le marché des VEGF en France**

Le marché des anti-VEGFs français est considérable et a profité d'un développement important qui tend naturellement se stabiliser (+30,4% en 2012 ; +28,14% en 2013 ; +14,9% en 2014 ; +13,87% en 2015). Ce développement dû à la pénétration du Lucentis® et d'Eylea® sur ce marché est conduit par des campagnes de dépistage et d'information efficaces auprès du grand public (89).

A partir de 2012, ce marché n'inclut plus uniquement la DMLA, mais aussi d'autres pathologies pour lesquelles Lucentis® et Eylea® sont indiqués et maintenant remboursés comme :

- la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne
- la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique
- la néovascularisation choroïdienne du myope fort

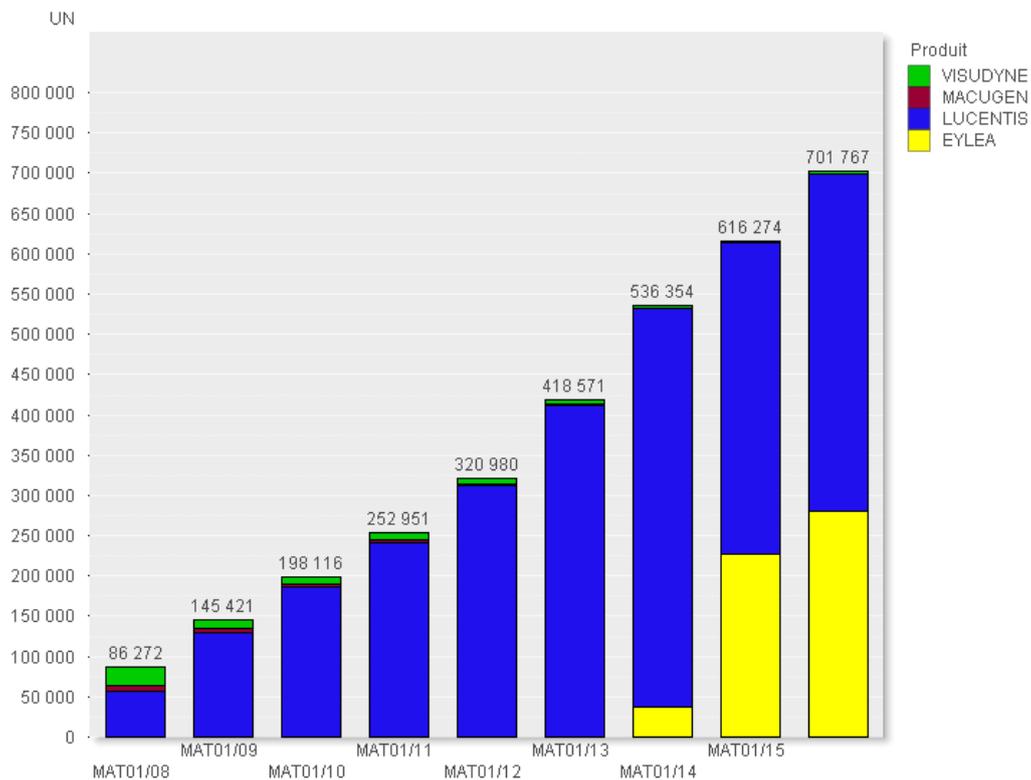
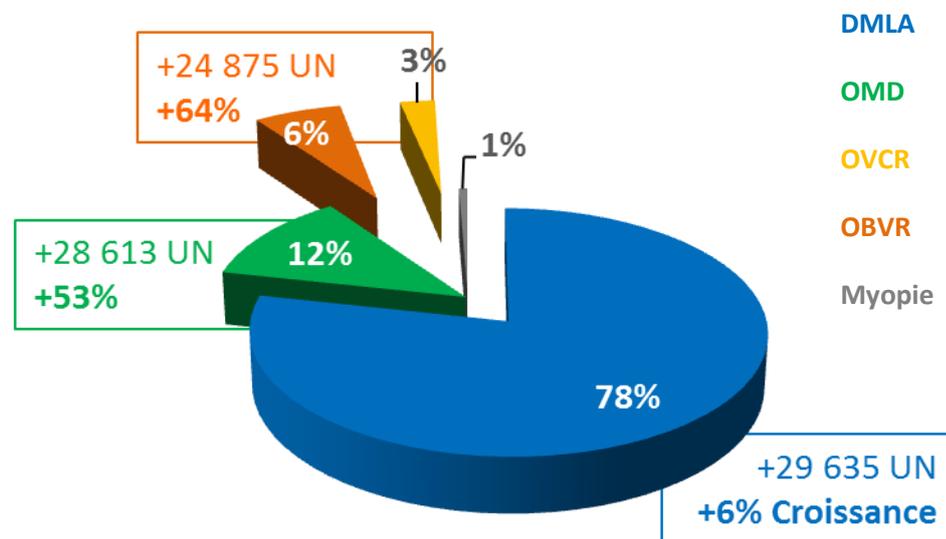


Figure 51 Evolution unitaire du marché des anti-VEGFs (89)

En 2015, sur les plus de 700000 IVTs réalisées en France, 78% étaient attribuables à un traitement prescrit pour une DMLA exsudative. Ce marché est un marché de volume, sa dynamique est dirigée par un renouvellement d'un cinquième tous les ans et d'un recrutement actif pour une croissance de 6% annuel (90).



En chiffre d'affaires, le marché des anti-VEGFs représente un des plus gros postes de dépense pour la sécurité sociale. Les anti-VEGFs bénéficient de prix élevés, le

Lucentis® remboursé à sa sortie à plus de 1200€, a vu son prix facial diminuer drastiquement par le CEPS au fur et à mesure des années et notamment grâce à l'arrivée d'Eylea® qui a servi au CEPS de levier à la réduction des coûts.

Depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2016, le Lucentis® est remboursé au prix de 738,40€ contre 730,10€ pour Eylea®. Ces baisses de prix successives permettent de contenir les coûts sur le marché de DMLA qui approcheraient les 370 millions d'euro en 2015 (89). Des accords « prix/volume » existent entre les laboratoires commercialisant ces molécules et la caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) mais ne sont pas rendus publics. Les dépenses réelles effectuées pour le traitement médicamenteux de la DMLA sont donc difficiles à estimer en réalité. De plus, il faut y inclure les coûts de transport, les remboursements d'actes médicaux (quotation de l'IVT) et des actes diagnostics (quotation de l'OCT, fond d'œil, angiographie à la fluorescéine...).

## 2. La RTU Avastin®

Dans ce contexte politique visant à l'économie des dépenses de santé, le marché de DMLA est le lieu de discussions importantes entre industriels du médicament, ministère de la santé et caisse nationale d'assurance maladie.

L'Avastin® a été l'élément catalyseur de ces discussions de baisse de prix. Une IVT d'Avastin® aurait un cout réel de 30€ dans le cas de reconditionnement à partir du flacon commercialisé en oncologie.

Suite aux différentes publications vues dans CATT, IVAN, GEFAL et son utilisation hors AMM revendiquée par les praticiens hospitaliers une série d'échanges se sont opérés entre Roche et l'ANSM :

- 16 mai 2011 : requête de l'ANSM vers Roche concernant les intentions du laboratoire concernant la spécialité Avastin® à la vue des données de CATT. L'ANSM s'annonce prête à évaluer un protocole thérapeutique temporaire.
- 26 mai 2011 : réponse de Roche et rejet de la requête, le laboratoire est soucieux du profil de tolérance de l'Avastin®. Il souligne de plus que le Lucentis® a quant à lui été développé uniquement pour cet usage.
- 16 Septembre 2011 : publication par l'ANSM des données liées à l'utilisation de l'Avastin® hors AMM en ophtalmologie. Et remplacement de la réponse du laboratoire concernant le profil de tolérance.
- 11 juillet 2012 : la Direction Générale de la Santé (DGS) interdit légalement l'utilisation d'Avastin® dans le traitement de la DMLA humide.
- 13 Février 2014 : réapparition du dossier Avastin lors du conseil d'administration de l'ANSM. Il y a nécessité de baisser les prix de manière drastique. En parallèle Roche et Novartis sont accusés de pratiques anticoncurrentielles en Italie concernant l'Avastin® et le Lucentis. Une amende de 182,5 millions d'euros est infligée aux deux laboratoires.
- 9 Juillet 2014 : élargissement du champ d'action de la RTU, en autorisant l'usage de médicaments hors AMM dès lors qu'il n'existe pas de spécialité

possédant la même substance active, le même dosage et la même forme pharmaceutique. Les pouvoirs publics souhaitent forcer l'utilisation de l'Avastin® en France par la voie de cette RTU modifiée.

- 21 octobre 2014 : annonce du lancement d'une enquête concernant une potentielle RTU Avastin®. L'ANSM mandate Roche pour la fourniture d'avis et de données d'utilisation en ophtalmologie concernant l'Avastin®. S'en suit des refus en bloc du laboratoire ainsi qu'un aller et venu d'échanges pour conclure sur une publication de la RTU.
- 31 Décembre 2014 : publication du décret d'application de la RTU
- 25 Juin 2015 : publication de la RTU Avastin® par l'ANSM
- 1<sup>er</sup> Septembre : la Haute Autorité de Santé rembourse l'Avastin® en seringue pré-remplie au prix de 10€ l'unité
- 11 Septembre 2015 : publication d'un protocole précis de reconstitution de l'Avastin® et aussi de suivis des patients
- 10 Mai 2016 : augmentation du prix de la seringue d'Avastin® à 100 euros

A ce jour, la RTU Avastin® fait encore l'objet d'une phase expérimentale dans laquelle le protocole de reconstitution et de suivi des patients est en test dans cinq pôles hospitalier français. A la fin 2015, ce protocole d'utilisation faisait état de 120 patients traités.

L'utilisation de l'Avastin® dans le traitement de la DMLA humide représente un nouveau levier important d'économie pour les dépenses de santé. Néanmoins, sur le plan pratique, la reconstitution de l'Avastin® ne peut se faire qu'en milieu hospitalier et, de plus, nécessite l'utilisation d'un matériel dédié et onéreux pour l'hôpital. Les coûts directs alloués à l'utilisation du médicament sont supérieurs aux 10€ puis 100€ annoncés. Un GHS spécifique de 349,3€ est prévu. L'Avastin® coute donc réellement à la CNAM environ 360€ l'injection.

### **3. Etude coût efficacité**

Pour cette analyse nous allons comparer les coûts respectifs que représentent un patient traité par Eylea® et Lucentis® dans la pratique courante pour la Sécurité Sociale. Concernant les données, nous allons prendre pour base de nombre de visites et d'injections issues des deux data bases anglaises (69) (83). Les auteurs concluent d'ailleurs dans l'étude à la similarité méthodologique des deux études.

Nous émettons comme hypothèse que (tarifs conformes à la prise en charge sécurité sociale) :

- ces données seraient sensiblement identiques en France la première année de traitement
- une visite de suivi qui selon la HAS se compose classiquement d'un examen OCT (47,88€ pour un œil), un examen du fond d'œil et/ou rétinographie et mesure d'acuité visuel (40,95€)
- la visite d'injection comporte un acte d'IVT remboursé au tarif de 83,60€

- le praticien exerce en secteur 1 (consultation à 28€)
- la prise en charge du transport est de 64,3€ par la sécurité sociale
- le nombre de visites de suivi pour l'étude Lucentis® est de 7 ; ce nombre n'est pas indiqué dans l'étude. En revanche, les auteurs confirment que le suivi mensuel recommandé en PRN n'a pu être réalisé.

Le calcul ne prend donc pas en compte les accords prix volumes entre laboratoires et CNAM, mais inclut la marge dédié au pharmacien et au grossiste. Le prix public TTC pour Eylea® est de 730,10€ et de 738,40€ TTC pour le Lucentis®.

	Eylea®			Lucentis®		
	nbre moyen	prix (€)	total (€)	nbre moyen	prix	total
Visites de suivi	7	116,83	817,81	7	116,83	817,81
Visites d'injection	7	111,6	781,2	5,7	111,6	636,12
Déplacements	7	64,3	450,1	12,7	64,3	816,61
Boites	7	730,1	5110,7	7	738,4	5168,8
			<b>7159,81</b>			<b>7439,34</b>
	cout / lettre gagnée	+5,1 dans l'étude à 1 an	<b>1403,9</b>	cout / lettre gagnée	+2 dans l'étude à 1 an	<b>3719,7</b>

Le coût total de la prise en charge est très légèrement moindre pour Eylea® du fait de son schéma d'administration fixe qui permet de faire les injections dans la foulée des visites de suivi. Pour le Lucentis® comme nous sommes en schéma PRN, le médecin est forcé de refaire venir le patient pour l'injection si la visite de contrôle n'était pas concluante.

En revanche, il est intéressant au-delà du schéma posologique indiqué de comparer le coût d'une lettre gagnée pour un patient. Une lettre gagnée sous Eylea® va représenter environ 1400€ et environ 3700€ sous Lucentis®.

Avec l'Avastin®, la prise en charge étant la même qu'avec le Lucentis® et si l'on attribue comme dans l'ensemble des études une non infériorité théorique à ces résultats de vraie vie pour l'Avastin®, le prix d'un lettre gagnée serait d'environ 2400 €.

Cet exercice reste très limité dans son interprétation et les chiffres sont à prendre avec précaution du fait du nombre important d'hypothèses posées.

En conclusion, le coût efficacité de l'Eylea® pour le traitement des patients DMLA semble être plus optimal que pour le Lucentis®. Avec Avastin® cette différence se réduit considérablement.

## V. Les tendances à venir

De nouvelles molécules sont en test dans le traitement de la DMLA exsudative. Les avancées technologiques de ces vingt dernières années ont permis de mieux connaître la physiopathologie de la DMLA. Aujourd'hui, nous en connaissons les principaux mécanismes ce qui permet de développer des thérapies encore plus efficaces.

Les IVTs d'anti-VEGF ont largement prouvé leur efficacité en clinique et sont considérées aujourd'hui comme le traitement de référence. Néanmoins, une place est encore possible à l'optimisation en pratique courante. L'amélioration de l'efficacité, la diminution du rythme d'injections, le développement de formes à libération prolongées ou de nouvelles voies d'administration peuvent être des formes d'évolution. Ces nouveaux traitements devront se montrer supérieurs ou non inférieurs et apporter un avantage pratique.

Actuellement, de multiples molécules sont actuellement en phase 2 ou 3 et semblent bénéficier d'un avantage important sur l'existant (91).

Tableau 13 : Principales nouvelles molécules en cours de développement (91)

Name	Molecule type	Biological target	Sponsor
ESBA1008	Humanized monoclonal single-chain FV antibody fragment	VEGF	Alcon
Conbrecept	Fusion protein VEGFR1/R2 Domains on Fc backbone	VEGF	Chengdu Kanghong
Abipicar Pegol	Designed ankyrin repeat proteins (DARPin)	VEGF	Allergan
Pazopanib	Selective multitargeted receptor TKI	VEGF, PDGFRs, c-Kit	GSK
Regorafenib	Selective multitargeted receptor TKI	VEGF, PDGF, FGF	Bayer
Pan-90806	Selective multitargeted receptor TKI	VEGFR2, FGF, TIE-2	Panoptica
RetinoStat	Lentivirus expressing endostatin/angiostatin	Anti-angiogenic	Oxford Biomedica/Sanofi
rAAV.sFLT-1	AAV expressing sFLT	VEGF	Avalanche
AAV2.sFLT01	AAV expressing sFLT	VEGF	Genzyme
E10030	Pegylated aptamer	PDGF	Ophthotech
PF-04523655	Double stranded small interfering ribonucleic acid	RTP801/REDD1 apoptotic stress response gene	Quark/Pfizer
SphingoMAB	Humanized monoclonal antibody	Sphingosine 1 phosphate	Lpath
Squalamine	Aminosterol	Anti-angiogenic	Ohr
PRM-167	Pentraxin-2	Macrophage manipulator	Promedior
Ocriplasmin	Recombinant protease	Fibronectin, laminin	Thrombogenics

AAV: Adeno-associated viral; AMD: Age-related macular degeneration; PDGFR: Platelet-derived growth factor receptor; TKI: Tyrosine kinase inhibitor.

De nouvelles cibles thérapeutiques sont aussi découvertes. Nous allons brièvement les étudier, et se projeter sur leur potentiel avantage concurrentiel.

### A. Les nouveaux anti-VEGFs

#### 1. ESBA 1008 ou RTH 258 ou brolucizumab

Le brolucizumab est un fragment de partie variable d'anticorps monoclonal humanisé. Il est caractérisé par une petite taille et une solubilité importante versus

les autres anti-VEGF ce qui lui permet d'injecter des concentrations molaires bien plus importantes que les autres traitements.

Le brolocizumab est actuellement en phase 3, quelques publications récentes présentent son profil bénéfique / risque (92). Les résultats montrent une efficacité au moins équivalente au ranibizumab ou à l'aflibercept en terme de réductions de l'épaisseur centrale rétinienne à 1 mois, associé à une durée d'action plus longue que ces deux comparateurs actifs. Aucun évènement indésirable supplémentaire n'est apparu au cours de ces essais. Dans la phase 3, Alcon compare l'aflibercept 2 mg injecté tous les 2 mois au RTH 258 injecté tous les 3 mois après une phase d'initiation en injection mensuelle.

## 2. Le conbercept

Le conbercept est en quelque sorte une copie structurale de l'aflibercept. Il s'agit d'une protéine de fusion constituée comme l'aflibercept de fragments du VEGFR1 et R2 associés à un fragment Fc. Comme l'aflibercept, cette molécule inhibe toutes les isoformes du VEGF A, le VEGF B et le PlGF mais avec une affinité supérieure.

Le conbercept a pour origine la Chine et a obtenu en 2014 obtenu son autorisation de mise sur le marché chinois dans le traitement de la DMLA néovasculaire. La taille, le design et la robustesse statistique des études de phase 1, 2 et 3 ne permettront pas d'obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché aux Etats Unis ou en Europe (93).

## 3. L'abicipar pegol

L'abicipar est un DARPin, acronyme de « *designed ankyrin repeat proteins* ». Il s'agit d'une petite protéine formée d'une répétition de structure de l'ankyrine. En effet cette dernière a une capacité importante de fixation ou de lien entre les protéines. Elle est d'ailleurs impliquée dans les phénomènes contractiles musculaires de par son interaction avec la spectrine. Le DARPin va donc agir comme un anticorps par une liaison spécifique à une protéine donnée.

L'abicipar est une protéine issue aussi des biotechnologies, de très petite taille, soluble. Elle pénètre de manière plus facile que les anticorps dans les tissus et permet d'effectuer son action au plus proche des zones de fixation liant récepteur. L'abicipar est dirigée contre le VEGF A uniquement. Elle a été testée au cours d'une phase 2 qui ne montre aucune réelle différence d'efficacité sur les patients gagnant plus de 15 lettres ETDRS mais en revanche permet comme le RTH 258 un espacement des IVT toutes les 12 semaines. Un taux important d'inflammation a été reporté et des nouvelles études avec des formes plus purifiées seraient en cours. Les caractéristiques physiques de l'abicipar pourraient lui permettre une administration topique (91).

#### 4. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI).

Quatre petites molécules sont actuellement en test sous forme de collyre. Elles sont déjà connues pour leur activité en oncologie et ont potentiellement leur place dans l'inhibition de la transduction du signal via les VEGFR1 2 et PDGFR

- pazopanib : développée par le laboratoire GSK il s'agit d'une molécule actuellement en phase 2. Elle agit directement sur l'inhibition spécifique du récepteur au VEGF, PDGF et aussi le facteur de croissance cKIT. L'association des inhibitions des voies de signalisation du VEGF et du PDGF aurait un effet significatif sur la réduction de la néovascularisation.
- regorafenib développé par Bayer agit sous un mode d'action apparenté au pazopanib, la perspective de voir apparaître cette molécule comme le pazopanib est contrasté.
- PAN 90806 aussi apparentée aux deux premières et choisie pour sa capacité à atteindre le segment postérieur.
- Le X82 tout récemment présenté au congrès de l'American Academy of Ophthalmology 2015. Il s'agit aussi d'une TKI ayant des activités anti VEGFR et anti PDGFR. Les résultats de phase 1 semblent encourageants avec un profil de tolérance supposé comme connu via son utilisation en oncologie. En terme d'efficacité et comme les autres TKI, nous retrouvons des signes d'efficacité sur le gain d'acuité visuel et de diminution d'épaisseur centrale rétinienne à la fois chez les patients naïfs ou en switch, sans ou avec un nombre très limité d'injections (94).

Ces thérapies bénéficieront certainement d'une formation en collyre, ce qui représentera un avantage certain pour les patients. Une efficacité se dessine de ces phases 1 et 2. Dans plusieurs essais, il semble qu'ils ne pourront entièrement remplacer les injections d'anti-VEGF classiques.

#### 5. Les thérapies géniques

Actuellement trois approches différentes sont en cours de test afin d'inhiber l'angiogenèse via la voie du VEGF (92).

- RetinoStat® est une thérapie génique visant à produire après infection par un lentivirus de l'endostatine et de l'angiostatine. Ces deux protéines ont prouvé leur action anti angiogénique en bloquant le phénomène migratoire des cellules endothéliales après activation au VEGF.
- rAAV.sFLT-1 est une thérapie génique permettant la production d'un récepteur au VEGF : le sFLT-1 (96). Une partie d'ADN codant pour cette protéine est injectée via un Virus Adéno Associé (AAV pour Adeno-associated viral vector) non pathogène. Elle permet une production continue en VEGFR leurres. Cette thérapie génique fut testée en phase 1 et publiée récemment après inclusion de 9 patients en Australie. Cette étude mono centrique visait à tester deux dosages de rAAV.sFLT-1 (haute dose =  $1 \times 10^{11}$  vecteurs du génome /

dose de base =  $1 \times 10^{10}$  vecteurs du génome) injectés dans l'espace sous rétinien versus un troisième bras contrôle. Tous les patients recevaient néanmoins en thérapie adjuvante des IVT de ranibizumab à l'inclusion, à la semaine 4, puis sous schéma PRN en fonction de la baisse d'AV, des signes de néovascularisation à l'OCT ou à l'angiographie à la fluorescéine jusqu'à la semaine 52.

A noté que ces patients présentaient une vision clairement altérée avec une AV corrigée allant de 3/60 à 6/24 pour l'œil étudié et une AV de 6/60 ou plus pour le deuxième œil. De plus, ces patients avaient reçu en moyenne 12 IVTs d'anti-VEGF avant l'inclusion de cette phase 1.

Les critères principaux d'analyse correspondent à l'analyse du profil de tolérance de ce traitement par thérapie génique. Aucun effet indésirable lié à la thérapie n'a été démontré, seuls des effets indésirables liés à la procédure d'injection ont été observés (comme des hémorragies locales ou encore des débris cellulaires dans la chambre antérieure).

Les critères secondaires analysent l'efficacité de la thérapie et les résultats sont prometteurs. Quatre des six patients traités n'ont pas eu besoin d'IVT de ranibizumab supplémentaires versus 2 IVTs reçues par les patients bras contrôle. Aucune évidence de baisse d'acuité visuelle présentée, ni d'atrophie. Au contraire, une baisse de l'épaisseur centrale rétinienne a été observée passant en moyenne de  $549 \mu\text{m}$  à  $311 \mu\text{m}$ . Enfin, l'acuité visuelle s'est en général améliorée pour cinq d'entre eux, un patient bénéficiera même d'un gain de plus de 15 lettres.

Quand l'on compare les dosages effectués en anticorps neutralisant issus de la thérapie génique et la dose du traitement utilisé un léger effet dose semble s'opérer (cf tableau 14 et 15 : les patients 1 ; 2 ; 4 étant traités à la dose de base et patients 5 ; 6 et 8 à haute dose)

**Tableau 14 : Dosage d'anticorps neutralisant issus de la thérapie génique au cours de l'étude (96)**

	Screen/Baseline	Day 1	Week 3	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 24	Week 36	Week 52
<b>Patient 1</b>										
Neutralising Ab	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20
Total Ab	0.03	0.29	0.36	0.62	0.42	0.59	0.46	0.15	0.14	0.14
<b>Patient 2</b>										
Neutralising Ab	1:20-1:100	1:20-1:100	1:20-1:100	1:20-1:100	1:20-1:100	1:20-1:100	1:20-1:100	1:20-1:100	1:20-1:100	1:20-1:100
Total Ab	0.75	0.52	0.83	0.42	0.64	0.84	0.60	0.56	0.69	0.57
<b>Patient 4</b>										
Neutralising Ab	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20
Total Ab	0.22	0.11	0.52	0.17	0.11	0.06	0.07	0.07	0.04	0.05
<b>Patient 5</b>										
Neutralising Ab	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20
Total Ab	0.50	0.61	0.17	0.07	ND	0.26	0.30	0.14	0.21	0.55
<b>Patient 6</b>										
Neutralising Ab	<1:20	<1:20	1:20-1:100	1:20-1:100	ND	1:20-1:100	ND	1:20-1:100	1:20-1:100	1:20-1:100
Total Ab	0.79	1.04	1.28	1.55	ND	1.69	ND	0.76	1.07	1.14
<b>Patient 8</b>										
Neutralising Ab	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20
Total Ab	0.26	0.40	0.74	0.61	0.45	0.82	0.34	0.83	0.59	0.52

Data for neutralising antibodies (Ab) are presented as titres and data for the total anti-AAV2 antibodies and values are presented as normalised absorbance at 450 nm. ND=not done.

Tableau 15 variation de l'AV des patients inclus dans l'étude (96)

	Baseline	Week 52	Change
Patient 1	33	40	+7
Patient 2	28	41	+13
Patient 4	46	52	+6
Patient 5*	56	50	-6
Patient 6	54	64	+10
Patient 8	34	49	+15
Median (IQR)	40 (33 to 54)	49.5 (41 to 52)	+8.5 (+6 to +13)

\*Subfoveal fibrovascular scar.

Dans cette étude de petite ampleur mais présentant une année de suivi, le traitement par rAAV.sFLT1 montre des résultats très prometteur pour la technique de thérapie génique, que ce soit concernant la tolérance, l'efficacité, ou la diminution du nombre d'IVT nécessaires chez ces patients présentant une vision fortement dégradée par l'évolution de la maladie.

Des tests de plus grandes ampleurs seront à suivre avec attention.

- AAV2.sFLT01 est une thérapie génique comparable à la précédente. La différence réside en la protéine récepteur synthétisée, qui est une portion de la sFLT1 greffée sur un fragment Fc afin de la stabiliser.

## B. Autres candidats dirigés contre d'autres cibles thérapeutiques

De nombreuses autres voies sont actuellement à l'essai. Nous allons porter notre attention sur deux candidats prometteurs.

### 1. La squalamine

Le lactate de squalamine est un aminostérol dérivé du cartilage de requin (*squalus acanthus*). Il a été démontré dans les années 1990 que le dérivé bénéficie d'une activité antibactérienne / virale et anti-angiogénique. L'effet anti-angiogénique est complexe, la squalamine pénétrerait dans les cellules des capillaires sanguins dans un premier temps via une protéine transmembranaire. Ensuite, une fois dans le cytoplasme de la cellule, la fonction amine chargée positivement de l'aminostérol facilite l'adhésion par liaison électrostatique à la face intérieure de la membrane cellulaire chargée négativement. Cette fixation entraîne un déplacement de certaines liaisons protéine/protéine préexistantes et dans certains contextes peut stopper les processus de migration cellulaire et donc bloquer l'angiogenèse.

Des résultats de phase 1 et 2 ont été présentés chez 40 patients recevant 25 ou 50mg/m<sup>2</sup> de squalamine une fois par semaine sur quatre semaines. 26% des patients gagnent plus de trois lignes d'acuité visuelle. La squalamine est testée actuellement sous forme de collyre après abandon de la voie intraveineuse et aussi de la voie intravitréenne qui n'a montré aucun effet (95).

Actuellement une nouvelle étude de phase 2 a été présentée évaluant l'efficacité de la squalamine associée au ranibizumab versus le ranibizumab seul. Le collyre était instillé deux fois par jour et le ranibizumab en PRN. A la fin de l'étude (9<sup>e</sup> mois) il n'y

a pas eu de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant le nombre d'injections de ranibizumab. Concernant le gain d'acuité visuelle, il était de +7,8 lettres pour les patients en bi-thérapie versus +5,3 lettres pour le groupe ranibizumab seul. Une efficacité supérieure se présenterait chez le sous-groupe de patients avec des néovaisseaux visibles. Ces néovaisseaux sont suggérés comme formes plus difficiles à traiter (94).

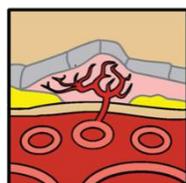
La squalamine pourra quant à elle, s'associer à un anti-VEGF afin de diminuer les rythmes d'injection.

## 2. Les anti-PDGFs et le Fovista®

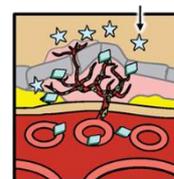
Le PDGF représente une autre cible thérapeutique de choix concernant le traitement de la DMLA exsudative. Le PDGF- $\beta$  est une cytokine impliquée dans les processus de néovascularisation et est responsable de la maturation et de la survie des péricytes. Les péricytes sont des cellules contractiles entourant les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins permettant leur stabilisation entre elles. Le PDGF- $\beta$  est aussi retrouvé dans les phénomènes de fibrose des néovaisseaux qui impactent d'autant plus la récupération visuelle (96).

L'inhibition du PDGF entrainerait donc, un décrochage des péricytes autour des cellules endothéliales, la mise à nu des cellules endothéliales favorisant leur exposition aux Anti VEGF et enfin une diminution de la fibrose locale. Les anti-PDGFs sont donc destinés à être des traitements combinés aux anti-VEGFs pour traiter des néovaisseaux plus matures.

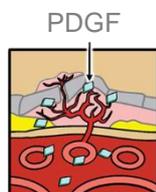
Le Fovista® est aptamère pégylé permettant de fixer le PDGF- $\beta$ .



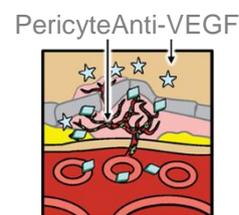
1) VEGF induces new blood vessel growth and leakage



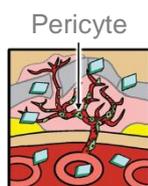
4) Pericyte coverage protects new vessels from anti-VEGF-induced disruption



2) PDGF levels rise



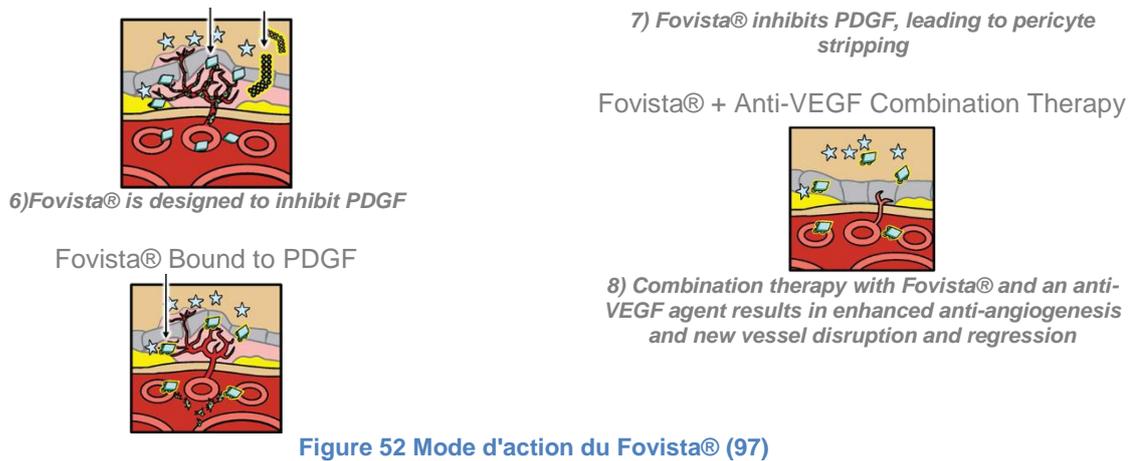
5) Pericyte coverage protects new vessels from anti-VEGF-induced disruption



3) PDGF recruits péricytes

PDGFFovista

Anti-VEGF



Les résultats d'une phase 2b ont été publiés récemment chez 449 patients dans laquelle deux dosages de Fovista® en supplément du ranibizumab ont été testés comparés au ranibizumab seul pendant 24 semaines. Le bras au dosage le plus élevé se démarque de manière significative versus le traitement par ranibizumab seul. A noter que le traitement combiné était particulièrement efficace dans les sous-groupes de patients ayant une lésion de grande taille (Et donc possédant des néovaisseaux plus matures) (98) .

L'efficacité et le profil de tolérance plus précis de cette molécule restent à étudier au cours des phases 3 actuellement en cours. Le Fovista® sera utilisé en traitement adjuvant de l'aflibercept, du ranibizumab et aussi du bevacizumab, bien qu'en accord étroit avec Novartis, la stratégie Ophthotec semble s'adresser aux trois traitements anti-VEGFs majeurs.

Une autre molécule développée par Regeneron actuellement en phase 2 vise aussi à moduler la voie de signalisation du PDGF afin d'agir sur cette fibrose et sur les péricytes. En revanche, à la différence du Fovista® elle est dirigée contre le récepteur au PDGF. Le REGN2176-3 est un anti-PDGF-récepteur sous forme d'anticorps monoclonal testé en co-formulation avec l'aflibercept dans une même et unique seringue pré remplie. Les résultats de phase 1 ne montrent pas d'effet indésirable en lien avec une concentration toxique potentielle, pas de rapport d'inflammation intraoculaire et pas d'effet dose concernant les effets indésirables de cette molécule (94).

Une phase 2 est en cours de déploiement chez 500 patients avec 2 dosages en test.

### 3. Inhibiteurs de l'angiopoiétine 2

D'autres molécules que les facteurs de croissance ont un rôle dans l'angiogenèse c'est le cas de l'angiopoiétine 2 (ANG-2). ANG-2 est le ligand du récepteur Tie-2 retrouvé majoritairement au niveau des cellules endothéliales et des fibroblastes, Le récepteur Tie-2 est un récepteur transmembranaire possédant des propriétés tyrosine kinase et est impliqué dans la structure et maturation des vaisseaux

sanguins. Selon plusieurs recherches, la régulation positive ou négative du récepteur Tie-2 aurait des résultats différents en fonction de la composition de l'environnement proche en facteur de croissance. L'ANG-2 possède techniquement un effet antagoniste sur le récepteur Tie-2 à la surface des cellules endothéliales, cela additionné à une importante en présence de VEGF mène à une situation de remodelage continu et de croissance de néovaisseaux ectopiques (100) (101).

La stratégie thérapeutique serait donc d'associer l'inhibition du VEGF à l'inhibition de l'ANG-2 pour stopper de manière plus complète la formation de ces néovaisseaux (via le VEGF) ectopiques (via ANG-2).

Au niveau des fibroblastes, ANG-2 aurait à contrario un effet agoniste sur le récepteur Tie2 et donc favoriserait la consolidation des néovaisseaux par la fixation de péricytes. Second avantage en thérapeutique quant à l'inhibition de l'ANG-2 dans le but de déstabiliser le néovaisseau mûré et présentant des péricytes sur sa paroi extérieure (101) (100).

Actuellement un inhibiteur de l'angiopoiétine 2 est en phase 2, il s'agit du nesvascumab. Il est développé et testé par Regeneron/Bayer en association avec l'aflibercept dans la DMLA et l'OMD. Les résultats des études sont avenir très prochainement (102).

### **C. Recréer de l'acuité visuelle via la greffe de cellules souches**

Après les phases de développements pharmaceutiques centrées sur le ralentissement de la décroissance visuelle, la stabilisation et le gain d'acuité visuelle nous entrons dans une aire de création d'acuité visuelle pour les patients le nécessitant. En effet pour chacune des thérapeutiques précédentes, l'efficacité était limitée par la capacité intrinsèque du patient à récupérer de l'acuité visuelle (liée à la fonctionnalité de sa rétine et non à la simple présence de néovaisseaux ou exsudats). Grace aux avancés en immunologie et aux développements de nombreuses techniques de greffe, cela devient aussi possible pour les cellules rétiniennes.

Les baisses de vision observées dans la DMLA sont principalement dues à un dysfonctionnement neuronal de la rétine externe. Différentes approches thérapeutiques sont donc possibles comme la neuroprotection avec l'aide d'approche pharmacologique ou alors une approche neurotrophique ou de régénération cellulaire grâce à la greffe.

Depuis les années 1990 d'importants progrès sont effectués en médecine régénérative grâce à la découverte et l'utilisation de cellules souches. L'objectif est de produire certaines cellules à phénotype spécifique afin de les greffer dans un tissu ou environnement où elles seraient manquantes.

Différents types de cellules souches sont actuellement utilisés en ophtalmologie, les premières : les cellules souches embryonnaires humaines (hESC) qui ont été découvertes en 1998. Elles proviennent d'embryons de quelques jours. D'autres types de cellules souches peuvent être utilisés : les cellules souches pluripotentes induites (iPSC). Elles sont obtenues à partir de la différenciation de fibroblastes provenant directement de la peau du patient, maturées et autogreffées. Toutes ces cellules vont être éduquées en laboratoire afin de développer des cellules de l'épithélium pigmentaire avant greffe (99).

La perte de l'épithélium pigmentaire (EP) représente l'étape finale de la DMLA exsudative, ces cellules ne permettant plus la protection, la nutrition et l'évacuation des déchets cellulaires des cellules neurosensorielles en lien avec elles. Dans les modèles précliniques la greffe de cellules de l'EP protège les photorécepteurs de la perte visuelle et de la dégradation maculaire. De manière physiologique les capacités de récupération de l'EP sont extrêmement limitées (100).

De nombreuses recherches fleurissent à travers le monde mais, le nombre de publications reste très faible. En 2015, une étude préliminaire de phase 1 et 2 sur quelques 18 patients traités par l'implantation sous rétinienne de cellules souches embryonnaires montre des résultats encourageants. On observe au cours de cet essai une augmentation de la pigmentation sous rétinienne chez 13 patients (101).

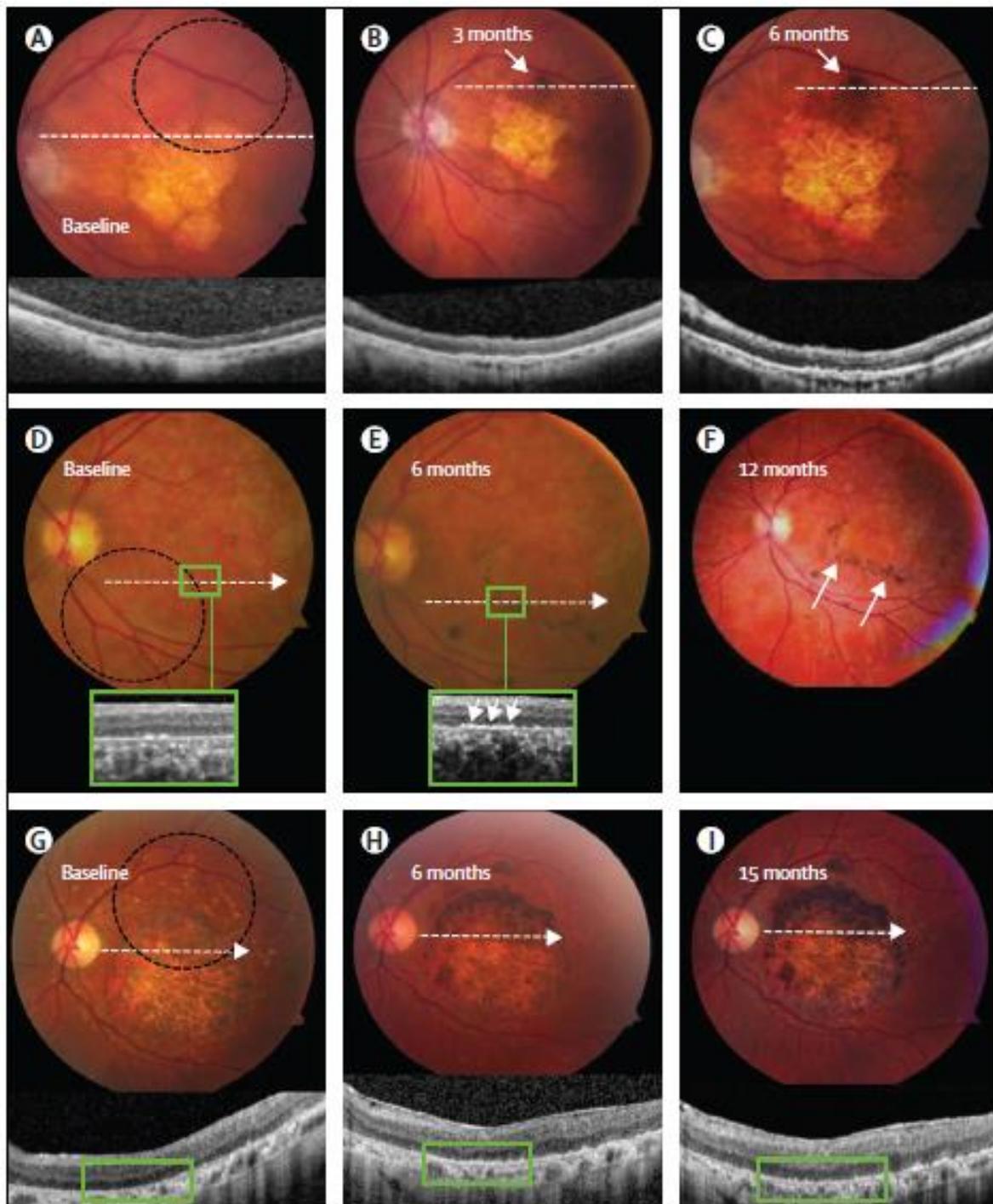


Figure 53 : Evolution de l'aspect du fond d'œil et de l'OCT après greffe de hESC (101)

Des développements de la zone pré-rétinienne ont été observés chez trois patients et marquent bien le côté neurotrophique cette greffe

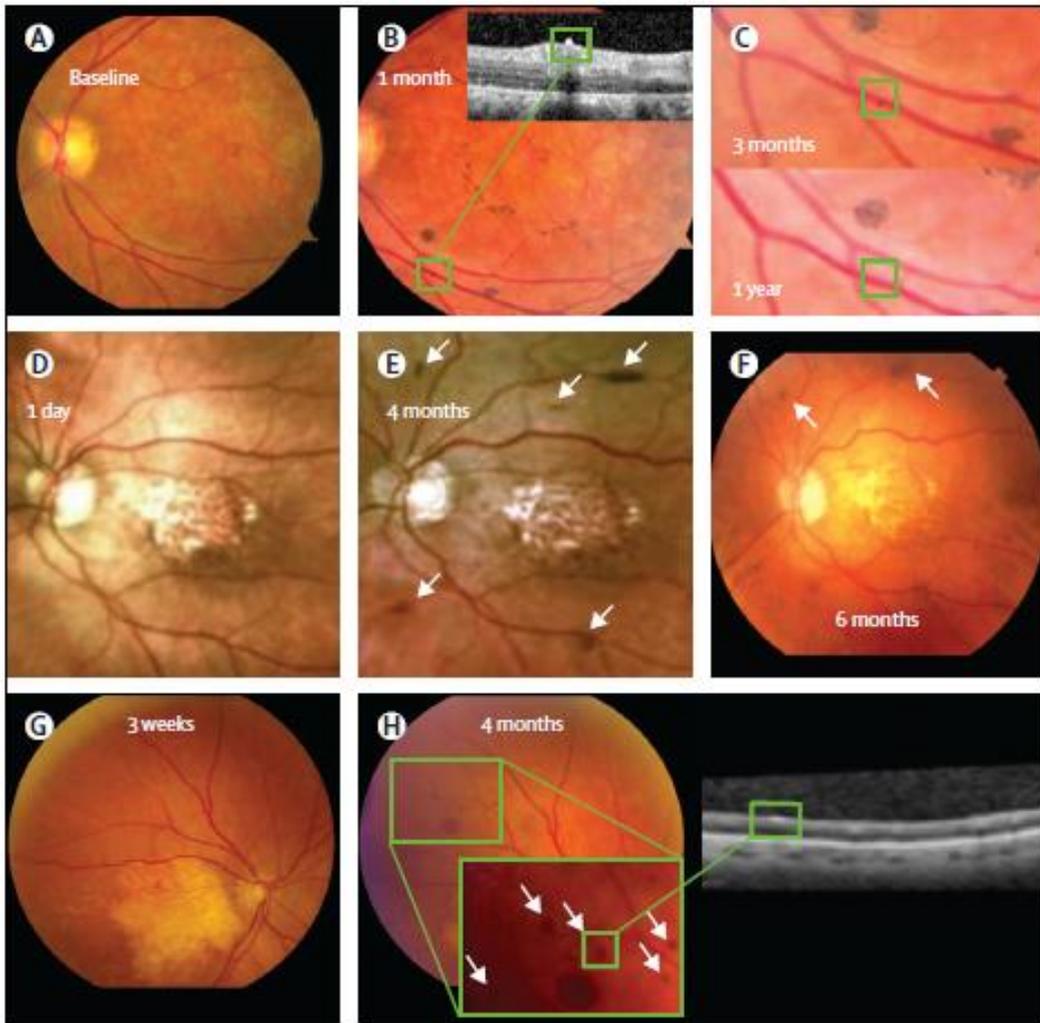


Figure 54 : Développements observés au niveau de la zone pré rétinienne (101)

L'acuité visuelle a augmenté pour sept patients et ne s'est dégradée que chez un seul et unique patient dans cet essai de taille restreinte.

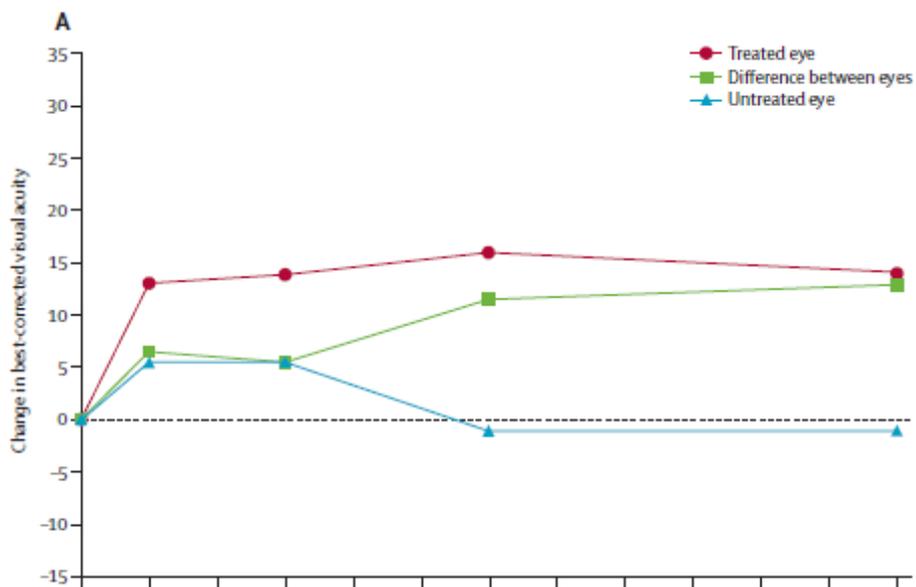


Figure 55 : Variation de l'AV chez les patients ayant reçu une greffe de cellules de l'épithélium pigmentaire (101)

Les principaux risques de la méthode restent les risques tumoraux, le rejet (qui serait vraisemblablement moins important avec les cellules souches pluripotentes induites) et enfin le risque de développement d'une lignée cellulaire non souhaitée.

Nous restons aux prémices d'une possible révolution de la prise en charge de la DMLA néovasculaire et d'autres pathologies dégénératives ouvrant la voie à la régénération de la vision. (101) (102)

## VI. Conclusion

L'évolution des techniques d'imagerie et de la connaissance des mécanismes de l'angiogenèse ont permis de faire évoluer la prise en charge de la DMLA exsudative. L'évolution de la prise en charge s'est organisée en plusieurs phases successives, présentant des techniques de plus en plus efficaces et permettant de contrer de plus en plus spécifiquement la néovascularisation choroïdienne présente au sein de la macula.

Les années 1980 furent marquées par le développement des traitements par laser. Cette technique ne permet qu'une prise en charge de néovaisseaux éloignés du centre de la macula tout en fournissant un effet limité sur la néovascularisation. D'autres thérapies comme la photothérapie dynamique à la Visudyne® suivirent, mais permettent seulement une dégradation plus prononcée de l'acuité visuelle des patients.

Il faudra attendre le début des années 2000, pour voir apparaître les anti-VEGFs et obtenir un gain d'acuité visuelle après traitement. Au cours du développement des anti-VEGFs, une tendance d'élargissement du spectre d'action envers les différents facteurs de croissance se développe, pour un contrôle de plus en plus optimal de la néovascularisation. Une deuxième tendance tend à augmenter leur durée d'action. La pratique courante a souligné de nombreux points de rupture dans la prise en charge du patient. L'observance du patient concernant un suivi strict mensuel ou bimestriel reste difficile. Des adaptations aux thérapies existantes voient le jour telles que : les formes retardes, les associations médicamenteuses ou encore des dispositifs médicaux permettant une libération prolongée des principes actifs.

L'innovation est certes importante mais cette classe thérapeutique est impactée par le facteur économique. Le coût de la prise en charge de la DMLA exsudative représente un poste de dépenses important pour le système de santé. Probablement qu'à l'avenir l'innovation sera limitée par ce contexte économique extrêmement contraignant.

Enfin, de très encourageantes perspectives d'évolution sont en cours de développement pour le futur. L'évolution de la médecine permet désormais d'appliquer les techniques de thérapie génique et même de greffe de cellules souches.

La prise en charge de la DMLA exsudative est désormais au carrefour entre le gain d'acuité visuelle et la régénération d'une acuité visuelle pour le plus grand bien des patients.

## VII. Glossaire

2q4	2 mg d'aflibercept injectés mensuellement
2q8	2 mg d'aflibercept injectés bimestriellement
AAV	Virus Adéno-Associé
AF	Angiographie à la Fluorescéine
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique
AV	Acuité Visuelle
CEPS	Comité Economique des produits de Santé
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
DARPin	Designed ankyrin repeat protein
DEP	Décollement de l'Epithélium Pigmentaire
DGS	Direction Générale de la Santé
DMLA	Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age
EMA	European Medicine Agency
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
Fc	Fragment Cristallisable
FDA	Food and Drug Administration
GHS	Groupe Homogène de Soins
HAS	Haute Autorité de Santé
ICG	Angiographie au Vert d'Indocyanine
IVT	Injection Intravitréenne
LDL	Low Density Lipoprotein
MLA	Maculopathie Liée à l'Age
O&P	Observe and Plan
OBVR	Occlusion de Branche Veineuse Rétinienne
OCT	Tomographie en Cohérence Optique
OMD	Œdème maculaire du Diabétique
OVCR	Occlusion de Veine Centrale Rétinienne
PDT	Photothérapie Dynamique
PIGF	Facteur de croissance placentaire
PRN	Pro Re Nata
Rq4	Ranibizumab injecté mensuellement
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SMR	Service Médical Rendu
T&E	Treat and extend
TKI	Inhibiteur de Tyrosine Kinase
VEGF	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VEGFR	récepteur au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

## VIII. Figures

Figure 1 Schéma de l'œil en coupe transversale (CNAMTS 2011) (14) .....	22
Figure 2 Fond d'œil et coupe OCT d'un Drusen miliaire (cliché Dr T Desmettre) .....	23
Figure 3 Drusens séreux au fond d'œil (cliché Dr T. Desmettre) .....	23
Figure 4 Altérations de l'épithélium pigmentaire (cliché Dr T. Desmettre) .....	23
Figure 5 Evolution des différentes composantes en fonction du temps (12) .....	25
Figure 6 Explorations des différentes couches rétinienne (12) .....	26
Figure 7 Différentes structures rétinienne visible en coupe OCT .....	27
Figure 8 : Confrontation des résultats d'imagerie entre angiographie à la fluorescéine classique et OCT angiographie .....	27
Figure 9 : Récepteurs au VEGF et ligands apparentés (17) .....	29
Figure 10 structures des différentes isoformes du VEGF A.....	30
Figure 11 : Activation de la voie du VEGF et retentissement anatomique .....	31
Figure 12 Comparaison des scores de qualité de vie entre DMLA modérée et d'autres pathologies chroniques .....	32
Figure 13 : Différentes échelles ETDRS .....	36
Figure 14 : mode d'action de la photocoagulation laser.....	37
Figure 15 : Mode d'action Visudyne®.....	41
Figure 16 : Structure chimique des régio-isomères de vertéporfine .....	41
Figure 17: Variation de l'acuité visuelle en fonction des groupes à 1 an .....	43
Figure 18: Variation de l'acuité visuelle en fonction des groupes à 1 an .....	44
Figure 19 le biomédicaments en France (43) .....	46
Figure 20 : Procédure pour injection intravitréenne (45).....	48
Figure 21 : Structure du Pegaptanib de Sodium.....	49
Figure 22 : Structure moléculaire et fixation au VEGF du Pegaptanib de sodium. ...	49
Figure 23 variation de l'AV au cours du temps dans l'étude Vision .....	52
Figure 24 : Variation de l'AV en fonction du type de néovascularisation dans l'étude Vision.....	52
Figure 25 : Variation de l'AV en fonction de l'AV initiale .....	52
Figure 26: Différences structurelles entre Avastin et Lucentis .....	55
Figure 27 : proportion de patients perdant moins de 15 lettres ETDRS à 12 mois et 24 mois dans l'étude Marina .....	56
Figure 28 : Autres résultats d'efficacité retrouver a 12 mois ou 24 mois dans l'étude Marina.....	57
Figure 29 : Variation de l'AV moyenne à 12 et 24 mois dans l'étude Marina .....	58
Figure 30 : proportion de patient bénéficiant d'un gain d'AV supérieur à 15 lettres ETDRS .....	58
Figure 31: Variation moyenne de l'AV a 12 et 24 mois dans l'étude Anchor.....	61
Figure 32 : Variation de l'AV dans l'étude Pier.....	63
Figure 33 : Protocole de l'étude Excite .....	63
Figure 34 : Variation de l'acuité visuelle dans l'étude Excite.....	64
Figure 35 : Variation de l'épaisseur centrale rétinienne dans l'Excite .....	64
Figure 36 : Design de l'étude Sustain et critères de retraitement PRN (61) .....	66

Figure 37: Variation de l'AV obtenue au cours de l'étude SUSTAIN (61) .....	66
Figure 38 : Méthodologie de l'étude Harbor.....	67
Figure 39 : Variation de l'AV dans l'étude Harbor en fonction des différents bras de traitement.....	68
Figure 40 construction de l'aflibercept (71).....	72
Figure 41 : Représentations graphiques des activités théoriques (haut = 1,15 mg d'aflibercept vs 0,5mg de Ranibizumab / Bas = 4mg d'aflibercept vs 0,5 mg de Ranibizumab) (77) .....	74
Figure 42 résultats d'efficacité sur le critère primaire dans VIEW 1 et 2 à 52 semaines (78) .....	76
Figure 43 Variation moyenne de l'AV dans VIEW à 52 semaines (critère secondaire) (78) .....	76
Figure 44 Variation de l'épaisseur centrale rétinienne dans VIEW à 52 semaines (critère secondaire) (78) .....	77
Figure 45 Pourcentage de patient avec persistance de fluide après la dose de charge dans VIEW.....	78
Figure 46 Variation de l'AV chez les patients présentant une persistance de fluide à s12.....	78
Figure 47 Incidence cumulative de disparition du DEP dans View (80).....	79
Figure 48 détails du nombre d'injection la deuxième année de traitement dans l'étude View (81) .....	79
Figure 49 Variation de l'AV au cours du temps (83) .....	81
Figure 50 Variation de l'AV dans CATT (85).....	82
Figure 51 Evolution unitaire du marché des anti-VEGFs (89).....	86
Figure 52 Mode d'action du Fovista® (97).....	96
Figure 53 : Evolution de l'aspect du fond d'œil et de l'OCT après greffe de hESC (101) .....	99
Figure 54 : Développements observés au niveau de la zone pré rétinienne (101) .	100
Figure 55 : Variation de l'AV chez les patients ayant reçu une greffe de cellules de l'épithélium pigmentaire (101).....	100

## IX. Annexes

### Annexe 1 : Fiche d'information sur l'angiographie à la fluorescéine (10)

Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique

#### Annexe 7. Fiche d'information sur l'angiographie à la fluorescéine

##### L'angiographie en fluorescence (fluorescéine)

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Cet examen consiste à prendre des photographies de votre fond d'œil après avoir injecté un colorant fluorescent (la fluorescéine, le vert d'indocyanine) dans une veine, en général au pli du coude (c'est à dire comme pour une prise sang). C'est un moyen irremplaçable pour connaître l'état des vaisseaux de votre fond d'œil et principalement de ceux de votre rétine.

##### L'angiographie est indiquée pour :

- établir le diagnostic de certaines maladies de l'œil,
- guider un traitement, notamment quand une photocoagulation au laser est envisagée.

Ainsi, les indications les plus fréquentes de l'angiofluorographie concernent la rétinopathie diabétique et les dégénérescences de la rétine.

Cet examen est réalisé en externe (pas d'hospitalisation) mais nécessite de dilater vos pupilles. C'est pourquoi il est recommandé de venir en transport public ou accompagné, car il vous sera impossible de repartir en conduisant votre véhicule. Des clichés de votre fond d'œil sont pris à cadence rapprochée pendant au moins 5 à 10 minutes et parfois plus.

L'examen est bien toléré dans la majorité des cas, sauf que des possibles effets indésirables sans gravité sont à signaler :

- Votre peau et vos urines seront colorées en jaune pendant plusieurs heures après l'injection de fluorescéine ; vos selles seront colorées avec le vert d'indocyanine.
- L'injection intraveineuse du produit est indolore, sauf si le colorant est injecté en dehors de la veine. Cet incident est par ailleurs sans conséquence.
- Des nausées sont assez fréquentes, plus rarement des vomissements, après l'injection du produit. Ces incidents sont sans danger. Si vous en avez déjà fait l'expérience à l'occasion d'une précédente angiographie, signalez-le à votre ophtalmologiste. La prise de médicaments avant le début de l'examen améliorera votre confort et évitera d'interrompre la prise des photographies.
- Un malaise peut survenir, il disparaîtra rapidement en position allongée.

Des réactions d'intolérance graves peuvent apparaître de façon imprévisible. Fort heureusement, elles sont très rares (moins de 1% des cas).

Le risque augmente :

- si vous avez déjà fait des allergies cutanées ou respiratoires (urticaires, eczéma, asthme), ou alimentaires, ou après la prise de certains médicaments,
- si vous avez une maladie cardiaque ou respiratoire importante,
- si vous prenez certains médicaments, en particulier des bêtabloquants (pour le cœur, l'hypertension artérielle).

C'est pourquoi, avant de faire l'angiographie, votre ophtalmologiste vous demandera de remplir le questionnaire ci-joint. En cas de doute, n'hésitez pas à lui demander des renseignements supplémentaires, et éventuellement, apportez les documents médicaux dont vous disposez, relatifs à ce problème.

Si l'indication d'angiofluorographie s'impose, une prémédication orale ou par injection peut vous être proposée pour prévenir ou limiter les réactions d'intolérance et d'allergie.

Exceptionnellement, malgré toutes les précautions prises, un choc grave, parfois mortel, peut survenir de façon imprévisible.

Ces complications peuvent se produire au cours de l'examen ou peu de temps après. Aussi, pour votre sécurité, il vous est demandé de patienter environ 30 minutes en salle d'attente après la fin de l'angiographie, avant de repartir chez vous.

En cas de grossesse, aucune complication due à la fluorescéine n'a été rapportée, ni pour la mère, ni pour l'enfant à naître.

Pour le vert d'indocyanine, il n'y a pas d'effet toxique connu, mais, par prudence, on s'abstiendra de cet examen pendant les premiers mois de la grossesse.

En cas d'allaitement, comme la fluorescéine est excrétée dans le lait maternel, il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant les deux jours qui suivent l'examen.

Pour l'indocyanine, les effets liés à l'allaitement ne sont pas connus.

Questionnaire à remplir avant angiographie rétinienne à la fluorescéine ou/et à l'indocyanine

Pour réduire les risques d'intolérance, nous vous demandons de répondre aux questions suivantes :

- Nom,
- Prénom,
- Date de naissance,
- Avez-vous déjà présenté des allergies, ou des réactions cutanées ou respiratoires, notamment avec certains médicaments ou aliments (crustacés), ou après une anesthésie ?
- Souffrez-vous d'une maladie cardiaque ?
- Souffrez-vous d'asthme ?
- Prenez-vous des médicaments pour le cœur ou pour traiter une hypertension artérielle (bêtabloquants) ?
- Avez-vous déjà mal supporté une angiofluorographie ?
- Etes-vous enceinte ?

Au terme de cet entretien explicatif avec le médecin, je donne mon accord pour subir une angiographie

- à la fluorescéine,
- à l'indocyanine.

Votre ophtalmologiste est disposé à répondre à toute question complémentaire que vous souhaiteriez lui poser.

Les dispositions réglementaires font obligation au médecin de prouver qu'il a fourni l'information au patient. Aussi vous demande-t-on de signer ce document dont le double est conservé par votre médecin.

Je soussigné ..... reconnais que la nature de l'intervention, ainsi que ses risques, m'ont été expliqués en termes que j'ai compris, et qu'il a été répondu de façon satisfaisante à toutes les questions que j'ai posées.

J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant et Date et Signature : .....

donne mon accord

ne donne pas mon accord

pour la réalisation de l'acte qui m'est proposé.

Ces fiches nationales ont été créées sous l'égide de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) et du Syndicat National des Ophtalmologistes de France (SNOF). Fiche révisée en novembre 2009.  
<http://www.sfo.asso.fr>

## Annexe 2: Critères de correspondance entre les différentes modalités de classification de DMLA (20)

**TABLE 1.** Correlation of Key Findings Between Different Imaging Modalities in the Classification of Neovascularization Subtypes in Eyes With Neovascular Age-Related Macular Degeneration

CNV	Color & Red-free Photographs	FA Early	FA Late	OCT
Type 1	RPE elevation with irregular height and shape; pigment mottling	Stippled hyperfluorescence within 1 or 2 minutes (fibrovascular PED), or lack of early hyperfluorescent signal (late leakage of undetermined source)	Mild to moderate staining and/or leakage corresponding to the RPE abnormalities	The area of staining corresponds to an elevation of the RPE line with sub-RPE material of mixed reflectivity, often with overlying subretinal fluid. Intraretinal fluid is less common.
Type 2	Grayish subretinal lesion occasionally with a surrounding ring of hyperpigmentation	Early intense, well-demarcated hyperfluorescence with a characteristic lacy pattern	Intense leakage originating from the area of early hyperfluorescence	The early lacy hyperfluorescence corresponds to a linear collection of subretinal hyperreflective material directly above the RPE line. The leakage corresponds to intraretinal edema and/or subretinal fluid.
Type 3	Focal intraretinal hemorrhages. Dilated right angle corkscrew-like vessels. May occur over a PED. Dilated compensatory retinal vessels. May have visible retinal-retinal anastomoses.	Early, but focal, leakage often seen in close proximity to retinal vessels. May have retinal-retinal anastomoses.	Focal intense leakage, often with cystoid macular edema	There is an intraretinal focal hyperreflective lesion in an area of localized outer retinal disruption. Often, there is a focal defect and variable degree of elevation of the underlying RPE. This intraretinal lesion corresponds to the early focal FA leakage and manifests surrounding intraretinal cystic changes.
Mixed variants				
Type 1 and 2	Various combinations of findings from types 1 and 2	Well-demarcated hyperfluorescent lacy $\pm$ surrounding area of stippled hyperfluorescence	Leakage and staining	Type 1 and Type 2 findings The area of stippled hyperfluorescence corresponds to the type 1 findings extending beyond the type 2 findings
Type 1 and 3	Various combinations of findings from types 1 and 3	Stippled hyperfluorescence $\pm$ hot spot	Staining or leakage, often with cystoid macular edema	Type 1 and type 3 findings. The area of angiographic staining corresponds to the type 1 lesion extending beyond the type 3 findings.
Type 2 and 3	Various combination of findings from types 2 and 3	Well-demarcated hyperfluorescence. No contrast of the hot spot.	Intense leakage, often with cystoid macular edema	Type 3 and type 2 findings

CNV = choroidal neovascularization; FA = fluorescein angiography; OCT = spectral-domain optical coherence tomography; PED = pigment epithelial detachment; RAP = retinal angiomatous proliferation; RPE: retinal pigment epithelium.



Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous présentez une pathologie oculaire pour laquelle votre ophtalmologiste vous propose une injection de substance(s) médicamenteuse(s) à l'intérieur de votre œil.

Cette fiche contient des informations sur l'intervention qui vous est proposée.

**Pourquoi réaliser cette injection ?**

L'injection de substances médicamenteuses directement à l'intérieur de l'œil permet dans certains cas une action très efficace sur la maladie oculaire à traiter, tout en minimisant les effets indésirables généraux.

**Description de l'intervention :** Elle est réalisée en position allongée sur le dos ou demi-assise.

Anesthésie : L'œil est insensibilisé par l'instillation de collyre anesthésiant.

Désinfection : Les paupières et la surface oculaire sont désinfectées avec un produit antiseptique pour diminuer le risque d'infection.

Installation : Le visage est recouvert par un champ opératoire stérile, et un écarteur à paupières stérile est mis en place.

Injection intra-vitréenne : L'injection ne dure que quelques secondes. On utilise une aiguille très fine introduite à travers la sclère (blanc de l'œil), à un endroit précis où l'on peut pénétrer dans l'œil sans danger pour les structures oculaires.

Après l'injection : Une instillation de collyre antibiotique est réalisée.

**Evolution postopératoire habituelle :** L'œil traité reste indolore dans la très grande majorité des cas. Selon le produit injecté, il peut arriver de voir quelques taches dans le champ visuel, pendant quelques heures à quelques jours, correspondant à la présence du produit dans le vitré (le gel transparent qui remplit l'œil derrière le cristallin) ou de quelques petites bulles d'air. Les taches se résorbent habituellement en quelques jours ou quelques semaines, mais peuvent persister. L'efficacité du médicament injecté sera évaluée ultérieurement par votre ophtalmologiste.

**Les complications :** Des complications peuvent survenir et être transitoires ou définitives. Elles peuvent nécessiter un traitement médical ou chirurgical.

La complication la plus fréquente est sans conséquence. Il s'agit de l'hémorragie sous-conjonctivale (le blanc de l'œil devient rouge au niveau de l'injection) qui se résorbe spontanément en quelques jours.

Les autres complications sont très rares, et peuvent survenir malgré les précautions rigoureuses prises par le médecin. Exceptionnellement et comme pour toute chirurgie oculaire, elles peuvent prendre un caractère de gravité pouvant conduire à une perte de la vision, et dans les cas les plus rares à la perte de l'œil :

- Infection qui se manifesterait par une baisse de la vision, des douleurs et une rougeur de l'œil. Si vous perceviez ces symptômes dans les heures ou les jours qui suivent l'injection, contactez immédiatement votre ophtalmologiste ou le centre hospitalier le plus proche pour être pris en charge sans retard.

- élévation de la pression intra-oculaire, nécessitant un traitement médical ou chirurgical.

- Lésion du cristallin à l'origine d'une cataracte.

- Hémorragie intra-vitréenne.

- Décollement de rétine.

**Votre ophtalmologiste est disposé à répondre à toute question complémentaire que vous souhaiteriez lui poser.**

Les dispositions réglementaires font obligation au médecin de prouver qu'il a fourni l'information au patient. Aussi vous demande-t-on de signer ce document dont le double est conservé par votre médecin.

Je soussigné ..... reconnais que la nature de l'intervention, ainsi que ses risques, m'ont été expliqués en termes que j'ai compris, et qu'il a été répondu de façon satisfaisante à toutes les questions que j'ai posées.

J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant et

*Date et Signature*

donne mon accord

ne donne pas mon accord

pour la réalisation de l'acte qui m'est proposé.

Ces fiches nationales ont été créées sous l'égide de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) et du Syndicat National des Ophtalmologistes de France (SNOF).  
Fiche révisée en novembre 2009.

<http://www.sfo.asso.fr>

## XI. Bibliographie

1. *Epidemiologie et facteurs de risque de la DMLA*. **Chaine G, Rohart C.** 2007, Journal Francais d'Ophthalmologie, Vol. Hors serie 1, pp. 5 - 10.
2. *Dégénérescence maculaire familiale*. **L, Mortelmans.** 120, 1950, Vol. 3, pp. 157 - 167.
3. **G, Soubrane.** *Les DMLAs*. Paris : Elsevier Masson, 2007.
4. *The epidemiology of age related macular degeneration*. **Klein R, & al.** 3, 2004, American Journal of Ophthalmology, Vol. 137, p. 486.
5. *Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans : the European Eye Study (EUREYE)*. **Augood CA, & al.** 4, 2006, Arch Ophthalmol., Vol. 124, p. 529.
6. *Prevalence of age-related macular degeneration in the United States*. **DS, Friedman.** 4, 2004, Arch Ophtalmol, Vol. 122, p. 564.
7. [www.Insee.fr](http://www.Insee.fr).
8. *The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study*. **Klein R, Klein BE, Jensen SC, et al.** 1997, Ophthalmology, Vol. 104, pp. 7 - 21.
9. *Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study*. **Klein R, Klein BE, Tomany SC, et al.** 2002, Vol. 10, p. 1767.
10. **Haute Autorité de Santé.** *Recommandations de bonne pratique - Degenerecence maculaire liée a l'age : prise en charge diagnostique et therapeutique*. 2012.
11. *The genetics of age-related macular degeneration : a review of progress to date*. **Haddad S, Chen CA, Santangelo SL, et al.** 2006, Surv Ophthalmol, Vol. 51, pp. 316-363.
12. *Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration*. **Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al.** 2005, Science, Vol. 308, pp. 419-421.
13. *Nutritional AMD Treatment 2 Study Group. Circulating omega-3 Fatty acids and neovascular age-related macular degeneration*. **Merle BM, Benlian P, Puche N, et al. i.** 2014, Invest Ophthalmol Vis Sc, Vol. 55, pp. 2010-2019.
14. *Assurance Maladie. DMLA. Septembre 2014. Disponible sur: <http://www.ameli-sante.fr/dmla.html> (site consulté le 17 Juillet 2016)*. **Ameli santé.**
15. *An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration*. **Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al.** 5, 1995, Surv Ophthalmol, Vol. 39, p. 367.
16. **Desmettre, T.** *Dégénérescence maculaire liée a l'age*. s.l. : Elsevier masson, 2016.
17. *Place des examens complémentaires dans le suivi des traitements par anti-VEGF*. **Cohen SY, Korobelnik JF, Tadayoni R, et al.** , 2007, Journal Francais d'ophtalmologie, Vol. 330, p. 30.
18. **Royal College of Ophthalmologists.** *Age-related macular degeneration guidelines for management*. Londres : s.n., 2009.
19. *Indocyanine green angiography*. **American Academy of Ophthalmology.** 8, 1998, Vol. 105, p. 1564.
20. *The Incidence of Neovascular Subtypes in Newly Diagnosed Neovascular Age-Related Macular Degeneration*. **Jesse, & al.** 2014, Am J Ophthalmol, Vol. 158, pp. 769 - 779.
21. *Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis*. **Shibuya M, et al.** 2006, Exp Cell Res., Vol. 312, pp. 549-560.
22. *The discovery of placenta growth factor and its biological activity*. **Molecular, De Falco S.** 1, 2012, Experimental & Molecular Medecine, Vol. 44, pp. 1-9.
23. *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. **H. Hurwitz, L. Fehrenbacher, W. Novotny, T. Cartwright, J. Hainsworth, W. Heim, J. Berlin, A. Baron, S. Griffing, E. Holmgren, N. Ferrara, G. Fyfe, B. Rogers, R. Ross, F. Kabbinavar,** 2004, N. Eng. J. Med., Vol. 350, pp. 2335-2342.
24. *The biology of VEGF and its receptors*. **Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J.** Nat med., Vol. 9, pp. 669-676.
25. *The role of vascular endothelial growth factor and other endogenous interplayers in age-related macular degeneration*. **Grisanti S, et al.** 4, 2008, Prog Retin Eye Res, Vol. 27, pp. 372-390.
26. *Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions*. **Carmeliet P, et al.** 5, Nat Med, Vol. 7, pp. 575-583.
27. *The burden of age-related macular degeneration: a value-based medicine analysis*. **Brown GC, et al.** 2005, Trans Am Ophthalmol Soc, Vol. 103, pp. 173-184.
28. *Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials*. **Mitchell P, et al.** 2010, Br J Ophthalmol, Vol. 94, pp. 2-13.
29. *Growth features of choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration*. **Klein M.L, et al.** 9, 1989, Ophthalmology, Vol. 96, pp. 1416-1419.
30. **Academie francaise d'ophtalmologie.** *Les besoins en ophtalmologistes d'ici 2030*. 2011.
31. **SNOF.** *Perspectives et solutions a l'horizon 2025-2030*. 2006.
32. —. *La demographie des ophtalmologistes francais Mythes ou realites*. 2004.
33. *New visual acuity charts for clinical research*. **Ferris FL 3rd, Kassoff A et al.** 1, 1982, Am J Ophthalmol , Vol. 94, pp. 91-96.
34. **JF, Risse.** *Exploration de la fonction visuelle. Applications au domaine sensoriel de l'oeil normal et en pathologie*. *Rapport de la Scoeite Francaise d'ophtalmologie*. Paris : Masson, 1999.

35. *Actions thermiques des lasers. Encyclopédie des Lasers en Médecine et en Chirurgie: Bases Physiques et principes fondamentaux.* **S., Mordon.** s.l. : SFLM, 1995, pp. 199-214.
36. *Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials.* **Macular Photocoagulation Study Group, Hawkins BS, Fine SL.** 9, 1993, Arch Ophthalmol, Vol. 111, pp. 1200-1209.
37. *Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials.* **Hawkins B, Blackhurst DW, Schachat AP, Olk RJ, Novak MA, Maguire MG, et al.** 8, 1991, Arch Ophthalmol, Vol. 109, pp. 1109-1114.
38. *RCP Visudyne\*.*
39. *Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. One-year results of 2 randomized clinical trials. TAP report 1.* **I, Bressler NM.** 10, 1999, Arch Ophthalmol, Vol. 117, pp. 1329-1345.
40. *Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 2-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization.* 5, 2001, Am J Ophthalmol, Vol. 131, pp. 541-560.
41. *Avis de la commission de la transparence Visudyne.* **HAS.**
42. *Les biomédicaments.* **Cavazzana-Calvo M, Debais D.** Paris : s.n., 2011, Presses Universitaires de France « Que sais-je ? ».
43. **LEEM.** *biomédicaments en France état des lieux 2014.*
44. **AFSSAPS.** *Recommandations Injections IntraVitréennes.*
45. **EYLEA,** *Plan de gestion des risques.*
46. *RCP Macugen.*
47. *VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration.* **Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR.** 27, N Engl J Med, Vol. 351, pp. 2805 - 2816.
48. *Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration.* **Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, et al.** 9, 2006, Ophthalmology, Vol. 113, pp. 1508-1525.
49. **HAS.** *Avis de la commission de transparence Macugen.*
50. *RCP Lucentis.*
51. *comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration.* **Mordenti J, and al.** 5, 1999, Toxicol. Pathol., Vol. 27, pp. 52.
52. *Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration.* **Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al.** 14, 2006, N Engl J Med, Vol. 355, pp. 1419-1431.
53. *Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study.* **Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T, et al.** 1, 2009, Ophthalmology, Vol. 116, pp. 57-65.
54. *Ranibizumab for Predominantly Classic Neovascular Age-related Macular Degeneration: Subgroup Analysis of First-year ANCHOR Results.* **Kaiser P, et al.** 6, 2007, American journal of ophthalmology, Vol. 144, pp. 850-857.
55. **HAS.** *Avis de la Commission de la transparence Lucentis.*
56. *Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1.* **Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al.** 2, 2008, Am J Ophthalmol, Vol. 145, pp. 239-248.
57. *Efficacy and Safety of Monthly versus Quarterly Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-related Macular Degeneration: The EXCITE Study I.* **Ursula Schmidt-Erfurth, & al.** 2011, Am J Ophthalmol, Vol. 118, pp. 831-839.
58. *Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study.* **Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, et al.** 2006, Ophthalmology, Vol. 113, pp. 633-642.
59. *The Effects of a Flexible Visual Acuity-Driven Ranibizumab Treatment regimen in Aged Related Macular Degeneration : Outcomes of a Drug and Disease Model.* **al, F G Holz &.** 1, 2010, Vol. 51, pp. 405-412.
60. *I. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration.* **Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, et al.** 4, 2007, Am J Ophthalmol, Vol. 143, pp. 566-583.
61. *Safety and Efficacy of a Flexible Dosing Regimen of Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The SUSTAIN Study.* **al, Franck G. Holz &.** 2011, Ophthalmology, Vol. 118, pp. 663-671.
62. *Twenty-four-Month Efficacy and Safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-Related Macular Degeneration.* **al, Allen C. Ho &.** 2014, Am J Ophthalmol, Vol. 121, pp. 2181-2192.
63. **HAS.** *Avis de la commission de la transparence pour le Lucentis du 28 Mars 2007.* 2007.
64. **VIDAL 2012.** *RCP Lucentis.* s.l. : Vidal, 2012.
65. *Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study.* **SY Cohen, et al.** Retina, Vol. 33, pp. 474 - 481.
66. *AURA-Studiengruppe. Retrospective investigation of anti-VEGF treatment reality and effectiveness in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD) in Germany: treatment reality of ranibizumab for neovascular AMD in Germany.* **Ziemssen F, Eter N, Fauser S Radermacher M, Hasanbasic Z, Holz FG.** 3, 2015, Ophthalmologie, Vol. 112, pp. 246-254.

67. *Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: The TWIN Study.* **Souied EH, et al.** 9, 2015, *Retina*, Vol. 35, pp. 1743-1749.
68. *Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS program.* **Holz GF, Bandello F, Gillies M, Mitchell P, Osborne A, Sheidow T, Souied E, Figueroa MS.** 9, 2013, *Br J Ophthalmol*, Vol. 97, pp. 1161-1167.
69. *The neovascular age-related macular degeneration database: multicenter study of 92 976 ranibizumab injections: report 1: visual acuity.* **UK national audit Lucentis Writing Committee for the UK Age-Related Macular Degeneration EMR Users Group.** 2014, *Ophthalmology*, Vol. 121, pp. 1092-1101.
70. *Metaanalysis of real world outcomes intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age related macular degeneration.* **Leah N. Kim, & al.** 2016, *Retina*, pp. 1-14.
71. *VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular Degeneration.* **Dixon JA, et al.** . 2009, *Expert Opin Investig*, Vol. 18, pp. 1573 - 1580.
72. *RCP Eylea.* **RCP.**
73. **EMA.** *EPAR EYLEA.*
74. *Clinical and differential utility of VEGF inhibitors in wet age-related macular degeneration: focus on Aflibercept.* **M, Stewart.** 2012, *Clinical Ophthalmology*, Vol. 6, pp. 1175-1186.
75. *Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, Ranibizumab and bevacizumab.* **Papadopoulos N, et al.** 2, 2012, *Angiogenesis*, Vol. 15, pp. 171-185.
76. *Beyond antibodies: using biological principles to guide the development of next-generation protein therapeutics.* **Mihalis S, & all.** 2013, *Current Opinion in Biotechnology*, p. 24.
77. *Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap.* . **Stewart MW, Rosenfeld PJ.** 2008, *Br J Ophthalmol*, Vol. 92, pp. 667-668.
78. *Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration.* **Heier J, et al.** 2012, *Ophthalmology*, Vol. 119, pp. 2537-2548.
79. *Visual Acuity of Eyes with Early Persistent Retinal Fluid from Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the VIEW Studies.* **Glenn J. Jaffe, et al.** 2016, *Ophthalmology*, pp. 1-8.
80. *Impact on retinal pigment epithelial elevation at baseline on visual outcomes in view studies.* **Chirag S, & al.** 2014, *Poster ARVO congress.*
81. *Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-related Macular Degeneration.* **Schmidt-Erfurth U, & al.** 2014, *Ophthalmology*, Vol. 121, pp. 191-201.
82. **HAS.** *Avis de la commission de la transparence EYLEA.*
83. *First-Year Visual Acuity Outcomes in the United Kingdom of Providing Aflibercept According to the VIEW Study Protocol for Age-Related Macular Degeneration.* **Talks JS, Lotery AJ, Ghanchi F, et al.** 2015, *Ophthalmology*.
84. *Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration.* **Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA.** 2005, *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, Vol. 36, pp. 331-335.
85. *Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration.* **Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al.** 2011, *N Engl J Med*, Vol. 364, pp. 1897-1908.
86. *Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial.* **Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, et al.** 2013, *Ophthalmology*, Vol. 120, pp. 2300-2309.
87. *Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial.* **Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al.** 1, 2013, *Lancet*, Vol. 52, pp. 36-44.
88. *Optic neuropathy due to microbead-induced elevated intraocular pressure in the mouse.* . **Chen, & al.** 1, 2011, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, Vol. 52, pp. 36-44.
89. *MAT Janvier 2016.* **GERS.**
90. *Patient Pharma (MAT Octobre 2015).* **Pharminside.**
91. *Drugs in Phase II clinical trials for the treatment of age-related macular degeneration,.* **Michael John Tolentino, Abrahan Dennrick, Elizabeth John, & Michael Steven Tolentino.** 2, 2015, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, Vol. 24, pp. 183-19.
92. *Single-Chain Antibody Fragment VEGF Inhibitor RTH258 for Neovascular Age-Related Macular Degeneration A Randomized Controlled Study.* . **Frank G. Holz, & al.** 2016, *Ophthalmology*, pp. 1-10.
93. *Conbercept (KH-902) for the treatment of neovascular age-related macular degeneration.* **Guymery, Thanh T Nguyen & Robyn.** 5, 2015, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, Vol. 8, pp. 541-548.
94. *Presentation Orale - Subspecialities days AAO. Las Vegas : s.n., 2015.*
95. *Squalamine lactate for exudative age-related macular degeneration.* **Connolly B, Desai A, Garcia CA, et al.** 3, 2006, *Ophthalmol Clin North Am*, Vol. 19, pp. 381-391.
96. *Production of platelet-derived growth factor by interleukin-1 beta and transforming growth factor-beta-stimulated retinal pigment epithelial cells leads to contraction of collagen gels.* **Choudhury P, Chen W, Hunt RC.** 5, 1997, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, Vol. 38, pp. 824-833.
97. *www.opthotech.com.* **Ophthotech.**
98. *A phase 2b study of Fovista™, a platelet derived growth factor (PDGF) inhibitor in combination with a vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor for neovascular age-related macular degeneration (AMD).* **D., Boyer.** 2013, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 54, p. 2175.
99. **Lanza R, Gearhart J, Hogan B.** *Essentials of Stem Cell Biology. 2nd ed.* . San Diego : Elsevier, 2009.
100. *Long-term safety and function of RPE from human embryonic stem cells in preclinical models of macular degeneration.* **Lu B, Malcuit C, Wang S, et al.** 2009, *Stem Cells*, Vol. 21, pp. 2125 - 2135.

101. *Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two openlabel phase 1/2 studies.* **Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, et al.** 2015, Lancet, Vol. 385, pp. 509 - 516.
102. *Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report.* **Schwartz SD, Hubschman J-P, Heilwell G, et al.** 2012 : s.n., Lancet, Vol. 379, pp. 713-720.



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : SOPHIE THOMAS

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 21 09 2016 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : CURIE  
jour mois année

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : GRAS

Prénom : Helene

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date :

28/07/16

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : idem

Prénom : .....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date :

28/07/16

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen  
  
D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
**(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)**  
Année Universitaire 2015/2016

**Nom : SOREK**

**Prénom : Thomas**

**Titre de la thèse : Les traitements de la DMLA exsudative : Quelles évolutions passées et à venir ?**

**Mots-clés :** Dégénérescence maculaire liée à l'âge, acuité visuelle, tomographie en cohérence optique, facteur de croissance, VEGF, anti-VEGF, laser, vertéporphine, ranibizumab, aflibercept, bevacizumab, inhibiteur de tyrosine kinase, injection intravitréenne, Fovista, Squalamine, brolucizumab, nevascumab,, abicipar pegol, conbercept.

---

**Résumé :**

La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age ou DMLA est une pathologie rétinienne affectant spécifiquement la région maculaire. La macula est la zone de la rétine permettant la vision centrale et précise. La DMLA est une pathologie d'évolution progressive et comme son nom l'indique, liée au vieillissement des tissus rétiniens. Dans cette maladie, différents types de traitements furent développés grâce à un approfondissement des connaissances sur l'angiogenèse. Ainsi d'un objectif de stabilisation de l'acuité visuelle historiquement possible avec les lasers; nous pouvons désormais espérer un gain de l'acuité visuelle grâce aux thérapies anti-angiogéniques et thérapies géniques pour peut-être dans le futur espérer recréer de l'acuité visuelle via la greffe de cellules souches.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Madame le professeur Gras Hélène,  
Professeur des Universités  
Université de Lille II

**Assesseur(s) :** Monsieur Bertin Benjamin  
Maitre de Conférences  
Université de Lille II

**Membre(s) extérieur(s) :** Madame Beaufile Armelle  
Directeur des Affaires médicales ophtalmologie  
Laboratoire Bayer