

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 25 Janvier 2022

Par M Graveline Jérémie

**Impact de l'arrivée de nouvelles thérapeutiques dans la prise en charge de la
Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age Exsudative**

Membres du jury :

Président :

Brousseau, Thierry, Professeur, Chef de Pole Biologie Pathologie Lille.

Directeur, conseiller de thèse :

Brousseau, Thierry, Professeur, Chef de Pole Biologie Pathologie Lille.

Assesseur :

Dhaenens, Claire Marie, Docteur, Service Toxicologie et Génopathies, Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire CHU Lille - Centre de Biologie Pathologie Génétique.

Membres extérieurs :

Kodjikian, Laurent, Professeur d'Ophtalmologie, Hospices Civils de Lyon, Rédacteur en chef SFO-online, Président du congrès LOR.

Zagame, Patrice, Docteur en Médecine.



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire

Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire

Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique

M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurie	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie 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.

REMERCIEMENTS

J'ai l'immense chance d'avoir pu rêver mon jury et d'avoir un jury de rêve.

Monsieur le Professeur Brousseau, si je souhaite vous remercier d'avoir accepté de présider et diriger ma thèse, mes remerciements iront bien au-delà. Je veux aussi vous remercier de m'avoir transmis la passion de la science et l'art de la communication. La citation de Saint Exupéry « *La perfection est atteinte, non pas, lorsqu'il n'y a plus rien à ajouter, mais lorsqu'il n'y a plus rien à retirer* » est le parfait témoignage de ce que vous m'avez légué au travers de vos exposés toujours précis, aux mots choisis qui m'ont ouvert les portes d'un univers que je pensais être inaccessible.

Madame le Docteur Claire Marie Dhaenens, merci infiniment d'accepter d'évaluer mon travail. Votre regard d'experte sur des pathologies génétiques, comme les dystrophies rétiniennes héréditaires, sera pour moi extrêmement intéressant. Il y aura certainement beaucoup de parallèles à faire entre les voies thérapeutiques que vous employez actuellement et les perspectives de prise en charge de la DMLA, au-delà des phase III que je vais détailler dans ce manuscrit.

Monsieur le Professeur Laurent Kodjikian, vous êtes l'un de professeur d'ophtalmologue les plus reconnus dans le monde, vous êtes Chevalier de la Légion d'Honneur, vous avez occupé des fonctions prestigieuses comme Président de la Société Française d'ophtalmologie, vous avez dirigé les plus grandes études scientifiques mondiales. Nous nous connaissant depuis 10 ans maintenant et au-delà de tous vos titres, je vois quelqu'un qui est toujours accessible, toujours curieux, toujours prêt à rendre service et qui ne rate jamais une occasion d'apprendre quel que soit son interlocuteur. Merci pour votre générosité humaine et intellectuelle.

Enfin, Monsieur le Docteur Zagame, je n'aurai pas assez d'une thèse pour synthétiser tout ce que vous m'avez apporté et le plaisir que j'ai eu à travailler avec vous. Vous m'avez démontré, chaque jour, qu'il été possible d'être à la tête d'une multinationale en mettant toujours l'intérêt du patient au cœur de vos priorités, en défendant un accès à l'innovation pour tous et en faisant de l'humain la plus belle des richesses d'une entreprise. Nous partageons le même humour et vous m'avez appris l'audace. Vous pourrez toujours compter sur moi.

A mon Grand-Père, Jean, fermier à Illies qui disait « *Jérémie, l'important ce n'est pas ce qu'on donne, mais la façon de donner* ». Au travers de cette phrase, je pense toujours que mon grand-père a inventé les fondamentaux du marketing et de la communication. Avoir mis tant de temps à écrire cette thèse sera mon plus grand regret, car j'aurai aimé que tu puisses encore me conseiller et être à mes côtés.

A ma mère qui a fait tant de sacrifices pour me permettre d'étudier dans les meilleures conditions, qui s'est inquiétée pour moi chaque jour depuis que je suis né. Merci Maman pour ta patience avec moi, ta bienveillance et merci d'avoir cru en moi.

A mon père qui a mis ses oreilles au service de mon développement. Merci d'être capable de m'écouter et de me comprendre. Merci d'avoir mis en moi le goût de la compétition et du dépassement de soi. Si je pense être aujourd'hui un homme un peu plus courageux et résilient, c'est grâce à toi.

A ma femme, Neïla, moteur de ma vie. Cette année 2021 aura été une parenthèse studieuse où de ton côté tu as préparé ton ECNi et moi ce manuscrit. Saches que ta pugnacité et ton abnégation ont fait de toi un exemple et ont été des sources d'inspiration pour moi. Je n'aurai jamais réussi, ni même rien entrepris sans toi à mes côtés.

A ma fille Lina, tu es ma merveille. Du haut de tes huit ans, tu es l'incarnation de la sagesse, de la raison, de l'humour et du courage. Tu m'impressionnes chaque jour, par tes progrès et par tes talents aussi bien littéraires que créatifs. Je suis très fier de toi.

A mon fils, Noam, tu es mon tout. Ta maturité, ton esprit vif et ce talent à croissance exponentielle me poussent à avancer plus vite pour ne pas être dépassé. Tu es doué mon fils et tu me combles de bonheur.

A ma bande de copain de la fac et toutes celles et ceux qui nous ont rejoint. Quel plaisir de faire partie d'un groupe d'amis comme le nôtre. Vous êtes précieux, sauf Pascal... qui est encore plus précieux.

A mes beaux-parents, Salim et Meriem qui m'ont donné tout leur amour et m'ont accueilli comme un fils.

A mon filleul Léo, merci de m'avoir accordé cette place dans ta vie, être ton parrain est une chance.

A Bécaud, mon ami de toujours et pour toujours.

A Jean-François, mon alter-ego.

A Bernard pour nos coaching réciproques.

A la personne la plus humble, curieuse, gentille et dévouée que je connaisse : Elvire.

A mes indissociables relectrices : Meriem et Marwa.

A tous mes amis proches et ma famille : Dephine, Remy, Jérôme, Pierre, Riadh, Samir, Philippe, Mirjana, Alain, Amel, Le Cheikh Maxime, Willy, Marina, Stéphane, Isabelle, JB, Sourilla, Jerry, Jan.

A tous ceux que je n'ai pas cité mais qui savent qu'ils comptent pour moi.

Table des matières

I.	Introduction.....	15
II.	Les Dégénérescences Maculaires Liées à l'Age.....	17
A.	Définitions.....	17
B.	Prévalence en France.....	18
C.	Facteurs de risques	19
D.	Physiopathologie	20
1.	Maculopathies Liées à l'Age.....	20
2.	Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age Atrophique	21
3.	Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age Néovasculaire	22
E.	Diagnostic et modalités de suivi de la DMLA exsudative	24
F.	Manifestations fonctionnelles évocatrices de DMLA exsudative	25
G.	L'examen ophtalmologique : outils et méthodes	26
1.	Mesure de l'acuité visuelle	26
2.	Le fond d'œil	27
3.	Les angiographies.....	28
4.	La Tomographie en Cohérence Optique (OCT)	29
III.	Les prises en charge actuelles de la DMLA exsudative	31
A.	Panorama des prises en charge en dehors des anti-VEGF de référence.....	31
B.	Les anti-VEGF de référence	33
C.	Analyse critique des anti-VEGF de référence et besoins médicaux non couverts.....	37
1.	Efficacité	37
2.	Tolérance	39
3.	Schéma posologique et durée d'action	41
4.	Impacts économiques pour la société	44

IV.	Nouvelles alternatives thérapeutiques de phase III	47
A.	<i>Brolucizumab</i> (Beovu [®] , Novartis)	48
B.	<i>Abicipar Pegol</i> (Rayoqta [®] , Allergan/Abbvie)	51
C.	<i>Faricimab</i> (Roche)	52
D.	<i>Aflibercept</i> 8mg (Bayer)	54
E.	<i>Ranibizumab</i> Port Delivery System (Susvimo [®] , Roche)	55
F.	Les biosimilaires du <i>Ranibizumab</i>	58
1.	Définition de l'ANSM	58
2.	<i>Ranibizumab</i> (Byooviz [®] , Biogen & Samsung Bioepis).....	59
3.	<i>Ranimizumab</i> (FYB201, Teva).....	60
4.	<i>Ranibizumab</i> (Xlucane [®] , Stada / Xbrane Biopharma / Bausch & Lomb)...	61
5.	<i>Les autres biosimilaires</i>	62
G.	<i>Bevacizumab-vikg</i> (ONS-5010: Lytenava [®] , Outlook therapeutics)	63
V.	Synthèse des traitements actuels ou en cours de développement.....	65
VI.	Conclusion.....	67
VII.	Références	69

Introduction

La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age est une pathologie oculaire complexe qui est responsable de la majeure partie des cécités légales chez les plus de 50 ans dans les pays industrialisés (1). Cette maladie est dégénérative, chronique et évolutive. En l'absence de traitement adapté, la constitution d'un tissu cicatriciel de la rétine entraîne une perte totale et définitive de la vision centrale (acuité visuelle inférieure à 1/10^e) en quelques semaines ou mois (2). Les conséquences de cette cécité engendrent un handicap important pour les patients et une charge pour l'entourage comme pour la société qui doit supporter le coût financier de la malvoyance.

En 2007, la mise à disposition des anti-VEGF a constitué un progrès thérapeutique majeur, en transformant la DMLA exsudative qui était alors une maladie aiguë, en une maladie chronique dont les conséquences deviennent maîtrisées. En effet, l'efficacité des traitements par anti-VEGF permet une récupération significative de l'acuité visuelle, tandis que les traitements précédents ne faisaient que ralentir la progression de la maladie ou au mieux la stabiliser.

A ce jour, trois spécialités sont disponibles : le *Ranibizumab* (Lucentis® - Novartis), l'*Aflibercept* (Eylea® - Bayer) et plus marginalement le *Bevazicumab* (Avastin® - Roche).

La lourdeur de la prise en charge de cette pathologie chronique sans traitement curatif a un impact significatif sur l'observance des patients et par conséquent sur l'efficacité des traitements. Ainsi, de nombreux travaux ont été conduits pour optimiser la prise en charge avec des schémas thérapeutiques réduisant au minimum le nombre d'injection et garantissant un maximum d'efficacité.

De nombreuses solutions thérapeutiques sont aujourd'hui à l'étude, il s'agit de biosimilaires, de nouveaux anti-VEGF, de nouvelles classes thérapeutiques ou encore de dispositifs médicaux innovants. Ces spécialités, qui sont à un stade de développement avancé, offrent des perspectives intéressantes pour une maladie dont les besoins médicaux sont toujours partiellement couverts. Des bénéfices sont attendus sur l'amélioration de l'efficacité anatomique et fonctionnelle, l'augmentation de la durée d'action ou encore sur la baisse du prix du médicament.

La première partie de cette thèse sera principalement consacrée à la clinique de la DMLA exsudative et à une analyse critique des traitements actuels, tandis que la seconde partie passera en revue l'ensemble des candidats médicaments actuellement en phase III, dans la prise en charge de la DMLA exsudative rétrofovéolaire.

Les Dégénérescences Maculaires Liées à l'Age

A. Définitions

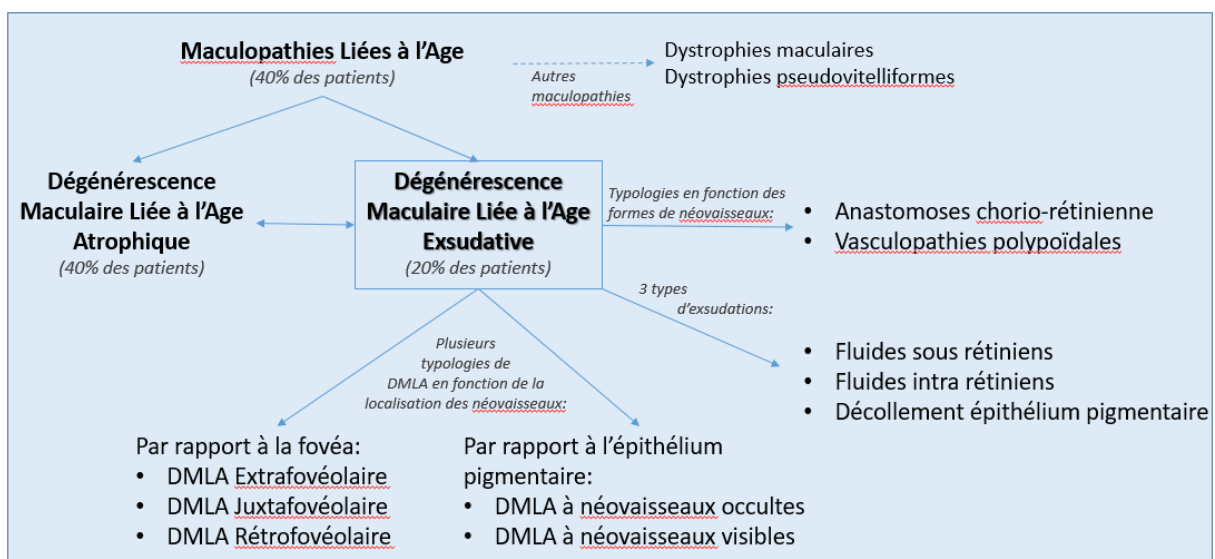
« La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est un ensemble de lésions dégénératives secondaires à des facteurs de susceptibilité génétique et/ou environnementaux qui altèrent l'aire centrale de la rétine chez les personnes âgées de plus de 50 ans » (3)

Il existe **plusieurs formes de dégénérescence maculaire** : une forme précoce et deux formes tardives.

Les formes précoces sont appelées **Maculopathies Liées à l'Age (MLA)**. Ces formes représentent 40% des patients.

Les autres formes, qui sont plus tardives et qui représentent 60% des cas, sont appelées **Dégénérescences Maculaires Liées à l'Age (DMLA)**. Elles sont subdivisées en **deux familles de DMLA** :

- les formes dites « sèches » ou « *atrophiques* », encore appelées **Dégénérescences Maculaires Liées à l'Age non exsudatives (DMLA non exsudatives)**. Celles-ci représentent 40% des patients et sont un vrai enjeu de santé publique car le besoin médical est absolument non couvert.
- les formes « *humides* » appelées **DMLA exsudative ou DMLA néovasculaire**. Ces formes pour lesquelles le besoin médical est partiellement couvert ne représentent que 20% des patients. Ce sont des formes plus agressives que les DMLA non exsudatives (1) (4) . Elles seront l'objet de cette thèse.



B. Prévalence en France

Selon l'étude *Eureye* de 2006 (1), les Dégénérescences Maculaires Liées à l'Age, toutes confondues, sont la **première cause de malvoyance après 50 ans dans les pays industrialisés**.

La prévalence globale en France est de 8% après 50 ans, soient environ **1,5 million de personnes atteintes** : 600.000 MLA et 900.000 DMLA.

Cette prévalence augmente nettement avec l'âge. Alors que celle-ci est de 1% avant 55 ans, elle peut atteindre **25% après 75 ans**.

Toutes ces DMLA causaient encore près de 3000 nouveaux cas de cécité légale en France, avant l'arrivée des traitements par Anti-VEGF. En France, la cécité légale est définie par une acuité visuelle inférieure à 1/20 pour le meilleur œil après correction (1/10 aux USA).

La DMLA n'atteint le plus souvent qu'un seul œil. Cependant le **risque de bilatéralisation** est de 10% à un an et passe à 42% à cinq ans. (4)

C. Facteurs de risques

Il existe quatre facteurs de risque aujourd'hui clairement établis : l'âge, le tabac, l'obésité et l'hérédité.

L'obésité double le risque de DMLA. (3)

Le tabagisme est un facteur majeur de risque puisqu'il **augmente le risque de DMLA d'un facteur trois**, voire par cinq chez le très grand fumeur. Il est à noter que ce risque persiste plusieurs années après l'arrêt du tabagisme. (3)

L'hérédité augmente d'un facteur 4 à 250 le risque de DMLA. Aucun polymorphisme génétique ne peut expliquer, à lui seul, l'apparition de la DMLA, en revanche, il est établi que l'hérédité augmente significativement le risque de développer une DMLA. Lorsque qu'un ascendant ou un membre de la fratrie est atteint, ce risque est multiplié par quatre. (3)

Plusieurs variants de gènes ont été identifiés, notamment celui codant la protéase HTRA1 et ceux codant les facteurs H et C2-FB du complément. Lorsque ces trois variants sont retrouvés chez un même individu, le risque de développer une DMLA est multiplié par 250. (3)

D'autres facteurs, comme la **coloration de l'iris** (iris clair), le **sex féminin**, l'exposition aux **UVs** et **les facteurs de risques cardio-vasculaires** ont une imputabilité discutée. (4) (2)

D. Physiopathologie

1. Maculopathies Liées à l'Age

Avant qu'une DMLA ne s'installe, une étape importante dans la pathogenèse est celle de la Maculopathie Liée à l'Age.

Un des nombreux rôles de la rétine (figure 1) et plus particulièrement de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR), est d'évacuer par phagocytose les débris cellulaires (constitués par exemple de disques de photorécepteurs). Avec l'âge la dégradation et l'excretion de ces débris (notamment en lipofuscine) est parfois incomplète et des dépôts peuvent apparaître au niveau de l'EPR.

Les Maculopathies Liées à l'Age sont donc dues à une accumulation focale de matériels hyalins située entre l'EPR et la membrane de Bruch.

Ces dépôts vont conduire progressivement à l'apparition de **drusen** (nom allemand qui signifie « *nodule pierreux* » - figure 2).

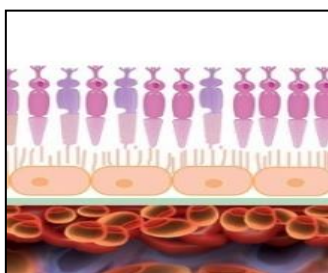


Figure 1: Rétine d'aspect normal

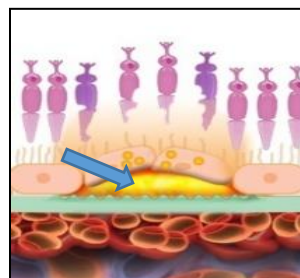


Figure 2: Drusen

Les drusen sont de deux types : en premier lieu les **drusen miliaires** dont la taille est inférieure à 63µm puis les **drusen séreux** de taille supérieure et qui sont des regroupements de drusen miliaires.

La prévalence des drusen est assez commune puisque 25% des plus de 52 ans sont concernés et jusqu'à 87% après l'âge de 80 ans. (6)

La localisation des drusen est importante. Alors que les drusen miliaires et séreux périphériques sont asymptomatiques, les drusen séreux maculaires peuvent engendrer un syndrome maculaire et évoluer vers une DMLA atrophique et/ou exsudative. (6)

2. Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age Atrophique

La première phase de Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age Atrophique est décrite par une **mort de cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien** puis une **disparition des cellules photoréceptrices**. Ainsi des **plages d'atrophie** sont retrouvées juste au-dessus des drusen séreux.

Elles sont détectables par un simple fond d'œil (figures 3 & 4)



Figure 3: Rétine d'aspect normal au fond d'œil

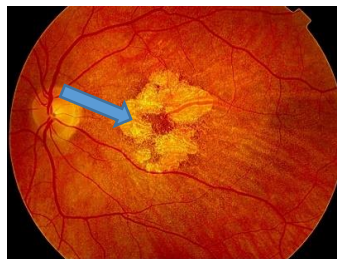


Figure 4: Atrophies géographiques visibles au fond d'œil

En clinique, les patients sont atteints d'une gêne importante de vision de près, avec un besoin d'éclairage plus fort et une diminution de la vitesse de lecture. La baisse de l'acuité visuelle est sévère en cas d'atteinte fovéolaire.

A ce jour, le **besoin médical est absolument non couvert dans la DMLA atrophique**. Il consiste majoritairement en l'appareillage du patient, en rééducation basse vision et en un travail avec l'entourage.

Six voies de recherche sont aujourd'hui en cours :

- **La voie de l'inflammation.** Après l'échec du *Lampalizumab* en phase III lié des problèmes de tolérance, trois autres molécules sont à l'étude : le *Pegcétacoplan* (APL-2) et la *Doxycycline* sont en phase II, tandis que l'*Avacincaptab pegol* est en phase I,
- **La voie de l'inhibition du cycle visuel** avec ALK en phase III.
- **La voie de la neuroprotection** avec la *Brimonidine* en phase II.
- **La thérapie génique** avec HP1R-59 en phase I et GT-005 en phase II.
- **La voie des cellules souches** développées par Lineage Cell Therapeutics.
- **La voie des implants rétiniens** avec le système Prima développé par Pixium Vision.

Une surveillance régulière est nécessaire car une DMLA atrophique peut s'accompagner d'une DMLA exsudative.

L'évolution est lente, progressive et sans limite avec une atteinte fovéale et une acuité visuelle inéluctable de 1/10^e en cinq à dix ans. Toutefois la DMLA atrophique est souvent **moins agressive** que la DMLA néovasculaire. (5)

3. Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age Néovasculaire

La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age Néovasculaire se définit par l'apparition d'une néovascularisation choroïdienne. (2)

Dans une rétine dite « normale » (figure 1), les vaisseaux qui irriguent celle-ci sont situés dans la choroïde, derrière une solide **membrane de Bruch**. Il n'y a jamais de pénétration de ces vaisseaux au travers de cette membrane.

En revanche, dans le cadre d'une DMLA néovasculaire, les drusen séreux forment une barrière qui empêche les échanges nutritifs normaux entre rétine et choroïde. L'épithélium pigmentaire va par conséquent souffrir d'hypoxie. En réponse à cette hypoxie, le **Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) est sécrété**. L'objectif du VEGF est de créer de nouveaux vaisseaux à partir de la choriocapillaire pour alimenter l'épithélium pigmentaire.

Malheureusement, la **croissance de ces néovaisseaux est anarchique** et extrêmement invasive, très rapidement, les néovaisseaux vont traverser la membrane de Bruch pour se retrouver dans un nouveau milieu. Ces néovaisseaux vont déformer la rétine et désorganiser les photorécepteurs : c'est l'apparition de la DMLA.

Selon qu'ils ne traversent ou non l'épithélium pigmentaire, sont distingués **deux types de néovaisseaux** : les néovaisseaux occultes (ou de type 1) et les néovaisseaux visibles (ou de type 2).

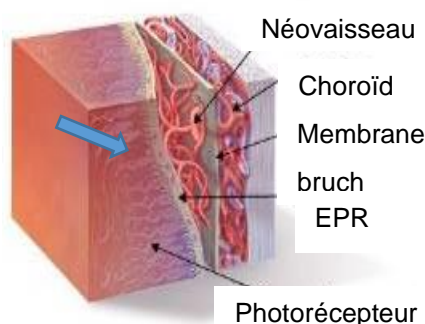


Figure 5: Néovaisseaux occultes

Les néovaisseaux occultes (figure 5) représentent 80 à 85% des cas. Ce sont des néovaisseaux dormants, d'évolution lente et presque silencieuse pendant des mois. Lorsque l'évolution devient spontanée, une baisse d'acuité visuelle sévère est constatée dans 65% des cas à un an. Les néovaisseaux occultes sont détectables par angiographie au vert d'indocyanine. (2)

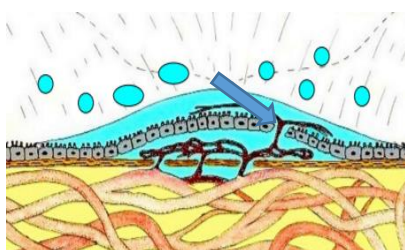
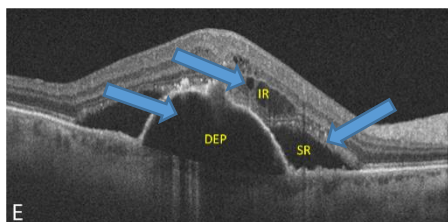


Figure 6: Néovaisseaux visibles

Les néovaisseaux visibles (figure 6) sont les plus rares (10 à 15% des cas) mais sont aussi les plus agressifs. Ils engendrent un syndrome maculaire et évoluent au travers d'hémorragies, d'hématome sous rétinien et de décollement rétinien. La prise en charge doit être rapide. Ils seront mis en évidence par une angiographie à la fluorescéine. (2)

Les néovaisseaux vont engendrer **trois types de fluides** différents (figure 7) :



- **les fluides sous rétiniens (SR),**
- **les fluides intra rétiniens (IR),**
- les fluides qui induisent un **décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP).**

Figure 7: Néovaisseaux visibles en OCT avec différents types de fluides

La **localisation des néovaisseaux sur la rétine** a un impact direct sur l'acuité visuelle. Il y a trois types de localisation, de plus en plus proches de la fovéa et donc de plus en plus invalidantes. Par ordre d'impact croissant, la localisation est **extrafovéolaire, juxtafovéolaire et rétrofovéolaire.** (6)

La présente thèse s'attachera au traitement des formes de DMLA néovasculaires rétrofovéolaires.

Enfin, il existe **deux formes particulières de néovaisseaux** dans la DMLA exsudative :

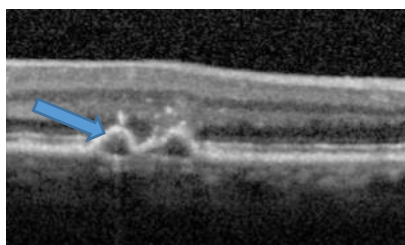


Figure 8: Anastomose au stade précoce en OCT

Les anastomoses chorio-rétiniennes (figures 8) sont aussi appelées néovascularisation de type 3. Il s'agit d'une anastomose entre le réseau capillaire rétinien et choroïdien dont l'origine est discutée. Ces formes sont retrouvées entre 8 et 22% des cas de DMLA et le plus souvent chez la femme (90% des cas). Le risque de bilatéralisation est très élevé, évalué à 40% à un an, 56% à deux ans et 100% à trois ans. (2)

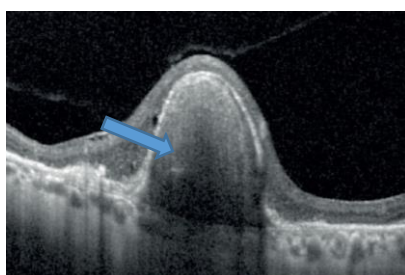


Figure 9: Vasculopathie polypoïdale en OCT

Les vasculopathies polypoïdales (figures 9) sont assez rares en Europe (moins de 10 %) mais plus fréquente en Asie. Elles sont liées à la formation d'un réseau vasculaire anormal d'origine choroïdienne. Ce réseau se développe sous l'épithélium pigmentaire rétinien, en se terminant par des dilatations polypoïdales. Ces lésions sont à l'origine de décollements séro-hémorragiques rétiniens et de l'épithélium pigmentaire.

Les dystrophies pseudo-vitelliformes et autres dystrophies maculaires étant des diagnostics différentiels dans le groupe des maculopathies du sujet âgé ne sont pas traitées ici.

E. Diagnostic et modalités de suivi de la DMLA exsudative

Si les stades précoces (MLA) sont généralement asymptomatiques, découverts lors d'un examen de routine par fond d'œil et sans degré d'urgence, il n'en est pas de même pour les stades plus avancés de la DMLA.

En effet, la DMLA fait partie des **urgences ophtalmologiques**. L'efficacité de la prise en charge thérapeutique et de la récupération de l'acuité visuelle dépendent de la rapidité du diagnostic et de la mise sous traitement. **Plus l'instauration du traitement est rapide, meilleures sont les chances pour le patient de récupérer son acuité visuelle de départ.**

Dès 2012, la **Haute Autorité de Santé (HAS)** recommande, en cas de signes fonctionnels évocateurs chez un patient de plus de 50 ans de « ***faire entreprendre rapidement (moins d'une semaine) un examen ophtalmologique clinique complet comprenant une dilatation pupillaire avec un examen approfondi du fond d'œil et des examens complémentaires*** ». (3)

F. Manifestations fonctionnelles évocatrices de DMLA exsudative

Le syndrome maculaire est un ensemble de symptômes composé d'une baisse d'acuité visuelle, d'une baisse de sensibilité aux contrastes, de métamorphopsies, de micropsies, de scotome et d'hallucinations visuelles (syndrome de Charles Bonnet).

Les métamorphopsies sont des perturbations de la perception des images à type de distorsion des lignes verticales ou horizontales. Ce sont des signes évocateurs de la DMLA, d'apparition précoce, qui sont évaluables grâce à une grille d'Amsler (figure 12).

Les micropsies sont des anomalies de perception spatiale qui font croire au patient que l'objet vu est plus petit qu'il ne l'est en réalité, ils sont dus à un déplacement des photorécepteurs de la rétine. L'apparition peut intervenir à un stade précoce, concomitant avec celui des drusen séreux. Ces symptômes peuvent être conjugués avec les métamorphopsies.

Le scotome est une zone de perception anormale dans le champ visuel. Il peut être central, paracentral, ou périphérique. Lorsque le scotome est central, il induit une perte totale de la vision centrale. Le patient est extrêmement gêné pour la lecture. Ce phénomène est irréversible car les cellules sensorielles sont détruites. Le scotome peut être détecté par la grille d'Amsler ou par campimétrie.

Les hallucinations visuelles ou syndrome de Charles Bonnet (hallucinations structurées) sont des visions de scènes visuelles inexistantes, de personnages, ou encore de formes géométriques bien définies. La prévalence est de 10 à 15%. L'hypothèse de la genèse de ces hallucinations serait un manque de stimuli visuels reçus par le cortex visuel. Ceci est apparenté au syndrome sensitif des membres fantômes. Les traitements par photocoagulation laser ou par photothérapie dynamique (PDT) par *Vertéporfine* pourraient également être à l'origine de ces troubles.

D'autres signes fonctionnels sont parfois plus difficiles à interpréter tels que la gêne en vision nocturne, des sensations d'éblouissement, des difficultés à la lecture ou une modification de la vision des couleurs (3).

G. L'examen ophtalmologique : outils et méthodes

1. Mesure de l'acuité visuelle

La mesure de l'acuité visuelle doit se faire sur la base de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC), c'est à dire qu'elle doit être réalisée avec la correction optimale pour la vision de près comme de loin.

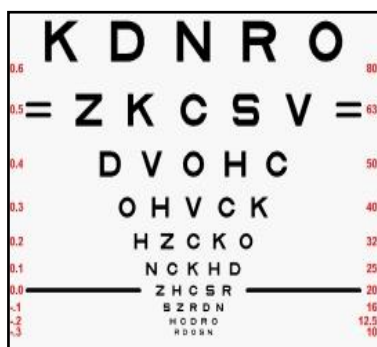


Figure 10: Echelle ETDRS



Figure 11: Echelle Parinaud

Il existe de nombreuses échelles pour mesurer les acuités visuelles comme les échelles de Monoyer ou de Snellen, qui sont les plus couramment utilisées. L'inconvénient de ces deux échelles est la faible discrimination des basses acuités visuelles.

L'échelle la plus utilisée en recherche clinique est l'**échelle ETDRS** (figure 10) qui s'avère plus adaptée à l'évaluation précise des basses visions et qui est la plus reproductible. Quant à l'évaluation de la vision de près, l'**échelle Parinaud** (figure 11) est la plus couramment utilisée, en consultation d'ophtalmologie comme dans les études cliniques.

Pour la détection des scotomes ou des métamorphopsies, le **test d'Amsler** (figure 12) est efficace. Il est surtout d'usage simple pour le patient. Il s'agit d'une grille composée de lignes verticales et horizontales à utiliser en vision monoculaire.

Cet outil, qui peut être remis au patient, permet de détecter rapidement l'apparition de lignes déformées ou de taches sombres. Il est utilisé pour le dépistage comme pour suivi de l'évolution de la maladie (3).

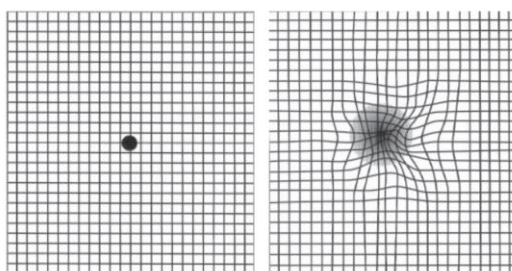


Figure 12: Grille d'Amsler :
- à gauche : sujet sain,
- à droite : métamorphopsies.

D'autres tests peuvent être utilisés pour compléter l'examen de l'acuité visuelle tels que les tests de mesure de la sensibilité aux contrastes et les tests de mesure de la vitesse de lecture.

2. Le fond d'œil

Le **fond d'œil** (figures 3 & 4) est l'examen clé du diagnostic maculaire, réalisé en vision binoculaire et après dilatation.

La DMLA exsudative est diagnostiquée si l'un des éléments suivant apparaît : épaissement ou décollement séreux rétinien, lésion néovasculaire, décollement de l'épithélium pigmentaire, hémorragies sous rétiniennes, exsudats rétiens ou fibrose sous rétinienne proche de la macula.

Une classification des stades de DMLA a été utilisée dans l'étude AREDS 1 (Age Related Eye Disease Study) (7) à la fin des années 1990. Cette **classification** appelée **AREDS** est toujours utilisée actuellement. Elle est essentiellement fondée sur l'aspect du fond d'œil et définit quatre stades.

CLASSIFICATION AREDS

Catégorie 1	Pas de dégénérescence maculaire liée à l'âge : <ul style="list-style-type: none">• aucun ou quelques petits drusen (diamètre inférieur à 63 μm).
Catégorie 2 : maculopathie liée à l'âge	Un ou plusieurs des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none">• multiples petits drusen ;• quelques drusen de diamètre entre 63 et 125 μm ;• ou anomalies de l'épithélium pigmentaire.
Catégorie 3 : dégénérescence maculaire liée à l'âge modérée	Un ou plusieurs des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none">• multiples drusen de diamètre entre 63 et 125 μm et au moins un drusen de diamètre supérieur à 125 μm ;• ou atrophie géographique excluant la fovéa.
Catégorie 4 : dégénérescence maculaire liée à l'âge avancée	Atrophie géographique touchant la fovéa et/ou la présence d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative.

La photographie couleur du fond d'œil sert d'image de référence. Elle est également utile pour le suivi des patients.

Le fond d'œil est un examen nécessaire, premier jalon du diagnostic mais toutefois insuffisant. Il est complété par d'autres examens (3).

3. Les angiographies

Il existe **trois types d'angiographie** : l'**angiographie par autofluorescence** et les **angiographies** par injection de produit de contraste soit à la **fluorescéine**, soit au **vert d'indocyanine**.

Les clichés en autofluorescence (figures 13 & 14) permettent d'obtenir des images par autofluorescence à l'aide d'un angiographe sans produit de contraste. L'autofluorescence est due à la présence de fluorophores dans les cellules de l'épithélium pigmentaire dont le principal est la **lipofuscine**. Une accumulation de lipofuscine (hyperfluorescence) marque une défaillance de l'épithélium pigmentaire tandis que l'absence de fluorescence témoigne d'une perte de cellules de cet épithélium pigmentaire (8).

L'innocuité de cette méthode en fait tout l'intérêt, particulièrement lors du bilan initial.



Figure 13 : Cliché autofluorescence chez un sujet sain

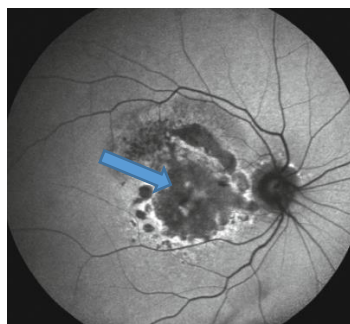


Figure 14 : Mise en évidence de plages d'atrophies par autofluorescence

L'angiographie à la fluorescéine (figures 15 & 16) consiste à injecter de la fluorescéine par voie intraveineuse, pour observer la perfusion choroïdienne, du réseau rétinien artériel puis veineux.

Examen fondamental, il permet de **mettre en évidence les lésions exsudatives** ou néovasculaires et d'évincer les diagnostics différentiels.

En revanche, il n'est pas dénué de risque pour le patient car la fluorescéine peut être responsable de **phénomènes d'intolérance** ou **plus rarement d'événements graves**. Cet examen s'opère donc dans un cadre sécurisé (recherche d'antécédents, matériel de réanimation et consentement éclairé du patient).

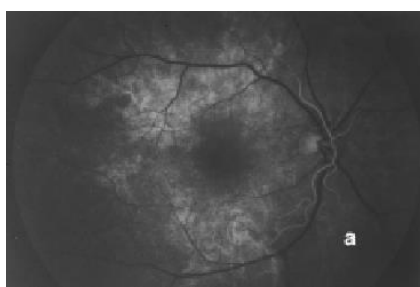


Figure 15 : Angiographie à la fluorescéine : remplissage progressif des vaisseaux rétiniens artériels

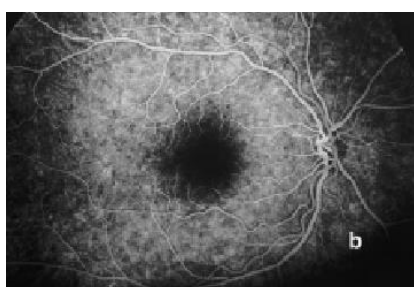


Figure 16 : Angiographie à la fluorescéine : remplissage progressif des vaisseaux rétiniens veineux

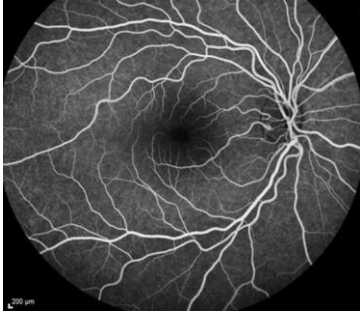


Figure 17 : Angiographie au vert d'indocyanine

Complémentaire de l'angiographie à la fluorescéine ou alternative en cas d'intolérance à la fluorescéine, **l'angiographie au vert d'indocyanine** (figure 17) est surtout utilisée pour la mise en évidence de **néovaisseaux occultes**, de lésions polypoïdales, ou d'anastomoses chorio-rétiniennes.

4. La Tomographie en Cohérence Optique (OCT)

La découverte des anti-VEGF comme la mise au point de la **Tomographie en Cohérence Optique** (figure 18) ont été probablement les deux grandes révolutions dans la prise en charge de la DMLA exsudative durant les deux dernières décennies.

L'OCT peut être utilisée dans le **diagnostic et le suivi** de la DMLA exsudative. Elle permet de déterminer et de caractériser la présence de fluides (figure 7) ainsi que de quantifier l'épaisseur de la rétine. Elle permet d'obtenir une visualisation des structures maculaires (présence et localisation des fluides, décollements rétiniens etc...).

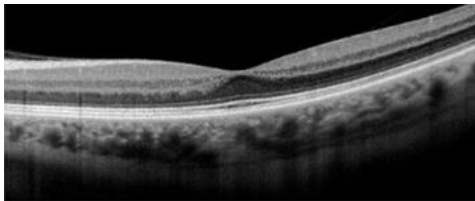


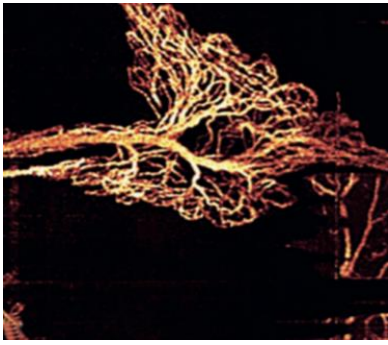
Figure 18 : OCT rétinienne normale

L'OCT est un examen non invasif, précis, reproductible et dénué d'effet indésirable pour le patient.

L'OCT est indispensable avant d'envisager tout traitement dans la DMLA (3).

L'OCT est une technologie qui ne cesse d'évoluer. Il est intéressant de noter la probable et imminente commercialisation des « Home OCT ». Il s'agit d'équipements au format miniaturisé qui, au lieu d'être dans des centres d'ophtalmologie, pourraient être mis à disposition des patients, soit à domicile, soit dans des maisons de santé pluridisciplinaires, des pharmacies etc. Cette forme de télémédecine pourrait être un grand pas pour l'évaluation chronique de la maladie, l'optimisation des thérapeutiques et le confort du patient.

L'angiographie en Tomographie par Cohérence Optique ou Angio-OCT (*figure 19*) est une nouvelle technique de **visualisation tridimensionnelle** du réseau vasculaire rétinien et choroïdien.



Cette technique permet de faire des « scans OCT » de haute résolution avec la capacité de mesurer de façon répétée le même endroit sur la rétine. Cet examen est non invasif et sans risque pour le patient.

Figure 19 : Réseau néovasculaire dense en angiographie OCT

En revanche, il revêt un certain nombre d'inconvénients : de nouvelles images parfois difficilement interprétables, une mydriase obligatoire et pas de visualisation des fuites ou hémorragies, uniquement des vaisseaux et néovaisseaux (contrairement à l'angiographie à la fluorescéine, qui permet de visualiser les points de fuite ou exsudation et hémorragies).

Les prises en charge actuelles de la DMLA exsudative

A. Panorama des prises en charge en dehors des anti-VEGF de référence

La rééducation de la basse vision est particulièrement importante pour les patients qui ont une acuité visuelle réduite non améliorable par thérapeutique ou par correction. Les conséquences de la maladie peuvent être lourdes pour ces patients et la rééducation basse vision consiste en un ensemble de moyens pour que le patient adapte son environnement à son handicap. (3)

La rééducation en basse vision est donc une **approche multidisciplinaire** où une équipe se compose autour du patient avec notamment un ophtalmologiste, orthoptiste, médecin généraliste, opticien, ergothérapeute, psychologue, assistante sociale, les aidants... (3)

Parmi les aides techniques, peuvent être proposées diverses solutions comme des éclairages adaptés, des équipements de lecture, des aides optiques grossissantes et autres aides électroniques. Devant le nombre de solutions, il est essentiel de proposer des **solutions en cohérence avec les besoins et les capacités du patient**. (3)

En plus de l'évaluation de l'état de déficience visuelle, sont recherchés : des signes de dépression, une difficulté d'exécution de tâches quotidiennes et un potentiel repli sur soi. (3)

L'arrêt du tabac, la perte de poids et le contrôle de la pression artérielle doivent être proposés au patient. (3)

Le port de verres filtrants n'est pas contre indiqué, mais à ce jour, aucune relation n'a été prouvée entre exposition à la lumière du soleil et DMLA. (3)

La micro nutrition a été étudiée dans les études AREDS 1 (7) et AREDS 2 (9). L'étude AREDS 1 a montré l'intérêt de la supplémentation en **vitamine C (500mg)**, en **vitamine E (400UI)**, en **bêta-carotène (15mg)** et en **zinc (80mg)** qui permettraient à 25% de patients atteints de DMLA à des stades intermédiaires, de ne pas passer à un stade supérieur de la classification AREDS.

L'étude AREDS 2 est une étude prospective menée sur 4000 sujets. Cette étude a permis de confirmer les résultats de AREDS 1 avec des précisions quant à l'intérêt de la **lutéine** et de la **zéaxanthine** qui ont des effets comparables aux bêta-carotènes mais qui lui seront préférés dans les recommandations AREDS 2.

En revanche, les **acides gras poly-insaturés oméga 3** à longue chaîne ont non seulement démontré une absence d'efficacité, mais en plus une augmentation des effets indésirables systémiques, avec une augmentation de l'incidence des cancers du poumon chez les patients fumeurs actifs ou sevrés consommant des bêta-carotènes. En synthèse, les recommandations nutritionnelles journalières de l'AREDS 2

sont : **500mg de vitamine C, 400UI de vitamine E, 10mg de lutéine, 2mg de zéaxanthine et 80mg de zinc.**

La photocoagulation laser est, de par son mécanisme d'action (destruction thermique des néovaisseaux et de la rétine adjacente), uniquement indiquée dans les formes juxtafovéolaires de DMLA exsudative (et non rétrofovéolaires qui sont réservées aux anti-VEGF).

Le Pegaptanib (Macugen[®], Pfizer) est un anticorps monoclonal de la famille des anti-VEGF. Ce médicament est indiqué dans la DMLA exsudative. Compte tenu de sa faible efficacité (au mieux seul un ralentissement de la perte d'acuité visuelle peut être obtenu) et même si aucune étude ne l'a comparé directement aux anti-VEGF de référence (*Ranibizumab, Aflibercept* et *Bevazicumab*), le *Pegaptanib* a obtenu un SMR insuffisant et n'a plus sa place dans la stratégie thérapeutique. (10) (11)

La Vertéporfine (Visudyne[®], Cheplafarm) est un dérivé de benzoporphyrine.

Administrée par injection intra vitréenne, elle est rapidement captée par des cellules à croissance rapide comme celles des néovaisseaux choroïdiens responsables de la DMLA exsudative.

La *Vertéporfine* seule est inactive. En revanche, lorsqu'elle est activée par une lumière sélective (**photothérapie dynamique ou PDT**) en présence d'oxygène, elle génère un singulet d'oxygène hautement réactif. Ce singulet entraîne des lésions au niveau des tissus biologiques ciblés et une occlusion du néovaisseau choroïdien. (10) (12)

Moins efficace que les trois anti-VEGF de référence qui seront détaillés dans la suite, la *Vertéporfine* est un traitement de la DMLA exsudative de seconde intention depuis que la HAS recommande une instauration d'un traitement par anti-VEGF dans les 10 jours qui suivent le diagnostic, quel que soit le niveau d'acuité visuelle initial. (3)

Il est cependant nécessaire de maintenir la mise à disposition continue de la *Vertéporfine*, non seulement pour la seconde intention de la DMLA exsudative mais aussi pour le traitement d'autres formes telles que les hémangiomes, les vasculopathies polypoïdales et les chorioïdopathies séreuses centrales.

B. Les anti-VEGF de référence

Les anti-VEGF de référence, c'est à dire indiqués en première ligne dans la stratégie thérapeutique de la DMLA néovasculaire rétrofovéolaire, sont au nombre de trois seulement : le *Ranibizumab* 10mg/ml (Lucentis® - Novartis), l'*Aflibercept* 40mg/ml (Eylea® – Bayer) et le *Bevacizumab* 25mg/ml (RTU - Recommandation Temporaire d'Utilisation d'Avastin® –Roche)

Le ***Ranibizumab* 10mg/ml (Lucentis® - Novartis)** est le **premier anti-VEGF** à avoir obtenu l'AMM dans l'indication de la DMLA exsudative rétrofovéolaire en janvier 2007.

Le *Ranibizumab* est un **fragment d'anticorps monoclonal** humanisé recombinant dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (VEGF-A). Il se lie avec une haute affinité aux isoformes du VEGF-A (par ex. VEGF110, VEGF121 et VEGF165), empêchant dès lors la liaison du VEGF-A à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 (figure 19). La liaison du VEGF-A à ses récepteurs induit une prolifération des cellules endothéliales et une néovascularisation ainsi qu'une perméabilité vasculaire, tous ces facteurs étant considérés comme contribuant à la progression de la forme néovasculaire de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age. (13)

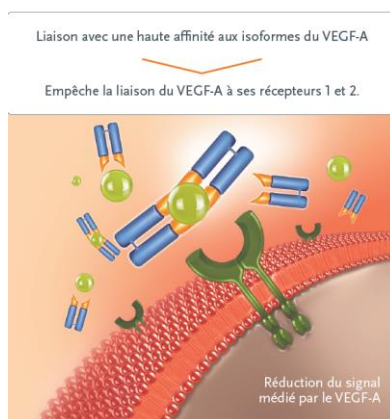


Figure 19 : Illustration du mécanisme d'action du Ranibizumab.

La forme flacon ayant été définitivement retirée du marché, Lucentis® 10mg/ml en solution est désormais uniquement disponible en seringue préremplie pour une injection intravitréenne (IVT).

Le *Ranibizumab* a obtenu plusieurs extensions d'indications en 2011 dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire du diabétique, les occlusions de branche veineuse rétinienne ou de veine centrale de la rétine, puis en 2013 dans les néovaisseaux choroïdiens notamment secondaires à une myopie forte.

L'**Aflibercept 40mg/ml (Eylea® – Bayer)** est le second anti-VEGF à intégrer le marché français dès 2013, dans les mêmes indications que le *Ranibizumab*.

L'*Aflibercept* est une protéine de fusion recombinante composée des fragments des domaines extracellulaires des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF humain fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine. L'*Aflibercept* est produit dans des cellules ovariennes K1 de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. (14)

Le mécanisme d'action est sensiblement différent de celui du Ranibizumab : l'*Aflibercept* agit comme un leurre soluble de récepteur, qui se lie au **VEGF-A** mais **aussi au PIGF** (Placental Growth factor) avec une affinité supérieure à celle de leurs récepteurs naturels et peut ainsi inhiber la liaison et l'activation de ces récepteurs apparentés. (14)

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A) et le facteur de croissance placentaire (PIGF) appartiennent à la famille des facteurs angiogéniques de type VEGF qui agissent comme de puissants facteurs mitogènes et chimiotactiques et favorisent la perméabilité vasculaire des cellules endothéliales. (14)

Le VEGF agit par l'intermédiaire de deux récepteurs tyrosine kinase, le VEGFR-1 et le VEGFR-2, présents sur la surface des cellules endothéliales. Le PIGF se lie uniquement au VEGFR-1, qui est aussi présent sur la surface des leucocytes. Le PIGF peut agir en synergie avec le VEGF-A dans ces processus. Il est aussi connu pour favoriser l'infiltration leucocytaire et l'inflammation vasculaire. (14)

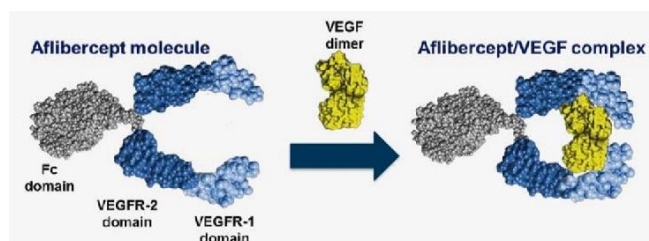


Figure 20 : Illustration du mécanisme d'action d'Aflibercept.

Aflibercept 40mg/ml (Eylea® – Bayer) est disponible en solution injectable en flacon et, depuis 2020, en solution injectable en seringue préremplie pour administration intravitréenne.

Enfin, le troisième anti-VEGF à obtenir le **statut de référence** dans la DMLA exsudative est le **Bevacizumab 25mg/ml (RTU - Avastin® – Roche)**. Pourtant **à ce jour, il n'a pas d'AMM en ophtalmologie**.

Le *Bevacizumab* est un anticorps monoclonal de la classe des antinéoplasiques et immunomodulateurs.

Le *Bevacizumab* se lie au VEGF et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux, normalise les vaisseaux tumoraux restants, et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale. (15)

Le *Bevacizumab* (Avastin® – Roche) est indiqué sous divers protocoles et selon les associations dans les cancers du sein métastatique, colorectal métastatique, bronchique avancé ou métastatique, du rein avancé ou métastatique, des ovaires, des trompes de Fallope, du péritoine primitif et col de l'utérus avancé. (15)

Le *Bevacizumab* (Avastin® – Roche) est donc un produit d'oncologie et n'a pas d'AMM en ophtalmologie.

Cependant, pour des raisons d'efficacité et économiques, il a été largement utilisé au niveau mondial, en dehors de son AMM, dans la prise en charge de la DMLA exsudative. Cette utilisation nécessite une adaptation posologique et un reconditionnement pour proposer une voie d'administration adaptée à l'ophtalmologie.

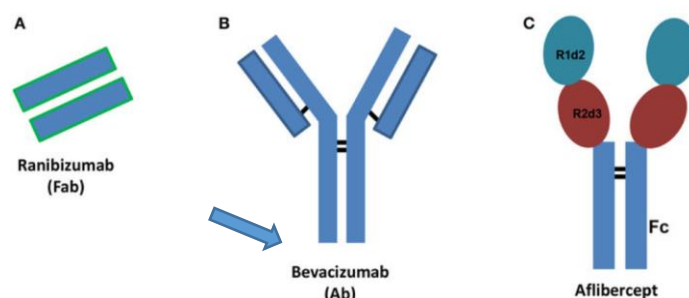


Figure 21 : Illustration de la structure moléculaire des trois anti-VEGF

Devant ces pratiques, de nombreuses études cliniques d'envergure (dont les principales étaient GEFAL (16), CATT (17), LUCAS (18) et IVAN (19)) ont évalué l'efficacité et la sécurité d'emploi du *Bevacizumab* en ophtalmologie, dans la prise en charge de la DMLA exsudative.

C'est dans ce contexte que le 25 juin 2015, l'ANSM a élaboré une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) (20) pour le *Bevazicumab* dans une indication autre que celle de son AMM à savoir la DMLA exsudative. L'ANSM a ainsi précisé le protocole de suivi qui définit notamment les critères de prescription, de préparation, de dispensation et d'administration du médicament. Cet avis, valable trois ans, est régulièrement renouvelé.

De la même façon, par autosaisine de la HAS, le Collège de la HAS considère que le *Bevazicumab* peut faire l'objet d'une prise en charge à titre dérogatoire dans la DMLA néovasculaire. (21)

Ainsi, au même titre que le *Ranibizumab* et l'*Aflibercept*, **le *Bevazicumab* encadré dans un protocole de RTU doit être considéré comme une référence dans l'arsenal thérapeutique actuel de prise en charge de la DMLA exsudative.**

Si de nombreuses comparaisons ont été faites entre le *Ranibizumab* et le *Bevazicumab* (deux molécules cousines mais pourtant bien différentes), beaucoup moins de comparaisons ont été faites entre le *Ziv-aflibercept* (Zaltrap[®], Bayer) et l'*Aflibercept* (Eylea[®], Bayer) qui sont deux molécules jumelles.

Pourtant, il s'agit bien ici de la stricte même molécule avec une simple différence d'osmolarité, d'indication (oncologie vs ophtalmologie), de quantité de principe actif et surtout de prix. Quand un flacon d'Eylea[®] contient 4 mg d'*Aflibercept* pour le prix de 640,07€ (soit 160.02€ par mg de principe actif), un flacon de Zaltrap[®] contenant 200mg d'*Aflibercept* coute 531,53€ (soit 2,65€ par mg). Une différence de prix de plus de 6000%. (22) (23)

Peu de travaux de recherche ont été effectués pour évaluer l'intérêt *Ziv-aflibercept* dans le traitement de la DMLA exsudative. Une étude préliminaire (24) de phase I a montré une amélioration de l'acuité visuelle et l'absence de toxicité du *Ziv-aflibercept*. Une autre étude prospective (25) de phase II avec du *Ziv-aflibercept* reconditionné en seringues de polycarbonate préremplies est en cours.

C. Analyse critique des anti-VEGF de référence et besoins médicaux non couverts

1. Efficacité

Les données d'efficacité et de tolérance du *Ranibizumab* dans la DMLA exsudative reposent principalement sur trois études, randomisées, en double aveugle, ayant comparé le *Ranibizumab* aux injections simulées (placebo) ainsi qu'à la photothérapie dynamique (PDT) par *Vertéporfine*.

Ces études ont inclus des patients ayant une DMLA avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire occulte ou visible minoritaire (étude MARINA (26)) ou visible majoritaire (étude ANCHOR (27)) ou les trois types de lésions (étude PIER (28)).

L'efficacité observée sous *Ranibizumab* (0,3 mg ou 0,5 mg) a été **considérée comme importante** au regard de celle observée chez les patients sous injections simulées ou chez ceux traités par PDT avec *Vertéporfine*. Le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle (critère principal) a été de 90 à 96% dans les groupes *Ranibizumab*. Les différences observées versus injections simulées ou *Vertéporfine* ont été de l'ordre de 30 à 40%.

Les études de suivi en ouvert et les études observationnelles ont confirmé l'efficacité du *Ranibizumab* et suggèrent **une diminution de l'importance du gain visuel après deux ou trois ans de traitement.** (10)

L'efficacité d'*Aflibercept* a été démontrée dans deux études VIEW 1 et VIEW 2 (29), de **non-infériorité** randomisées, en double insu, **versus *Ranibizumab***.

Le pourcentage de patients ayant perdu plus de 15 lettres (critère principal) à 52 semaines a été, dans VIEW 1, de 94,4% avec l'*Aflibercept* versus 95,1% avec le *Ranibizumab* et, dans VIEW 2, de 95,6% avec l'*Aflibercept* versus 94,4% avec le *Ranibizumab*. Ces différences n'étaient pas significatives et ont permis de conclure à **la non-infériorité de l'*Aflibercept* par rapport au *Ranibizumab*.**

Les données de suivi de l'étude initiale VIEW 1 et les études observationnelles ont confirmé l'efficacité d'*Aflibercept* et suggèrent le maintien de l'efficacité avec, cependant, **une diminution de l'importance du gain visuel après quatre ans de traitement.**

Concernant le ***Bevacizumab***, quatre études cliniques de non-infériorité versus ***Ranibizumab***, multicentriques, randomisées en simple ou double insu ont été réalisées dans différents pays chez des patients ayant une DMLA exsudatives : études CATT, IVAN, LUCAS et l'étude GEFAL en France.

Dans ces quatre études, les injections intravitréennes de *Bevacizumab* ont été comparées au *Ranibizumab* en termes d'évolution de l'acuité visuelle entre l'instauration du traitement et la valeur finale après un ou deux ans de traitement selon les études.

Trois études (CATT, LUCAS et GEFAL) sur quatre ont démontré la non-infériorité du *Bevacizumab* 1,25 mg par rapport au *Ranibizumab* 0,5 mg en termes d'efficacité fonctionnelle (acuité visuelle). L'étude IVAN, ayant une borne de non-infériorité plus étroite que ses études cousines, n'a pas démontré la non-infériorité du *Bevacizumab* par rapport au *Ranibizumab* sur la variation moyenne de l'acuité visuelle.

Aucune étude clinique randomisée n'a comparé le *Bevacizumab* à l'*Aflibercept* chez les patients ayant une DMLA exsudative.

C'est pourquoi, même si les avis de praticiens peuvent parfois diverger en pratique quotidienne, l'*Evidence Based Medicine* laisse peu de place au doute : **les données cliniques actuellement disponibles ne permettent pas de différencier les trois molécules en terme d'efficacité.**

Quel que soit l'anti-VEGF, il reste encore des **besoins médicaux non couverts** : **aucun traitement curatif**, il existe toujours des **patients non répondeurs**, des **répondeurs partiels**, des **répondeurs tardifs**, et pour de nombreux patients une **perte d'efficacité dans le temps** est décrite dans les études.

2. Tolérance

Si les **profils de tolérance de *Ranibizumab*, d'*Aflibercept* et de *Bevacizumab* sont considérés comme similaires**, quelques subtilités peuvent être relevées :

- **Un risque plus élevé d'effets indésirables gastro-intestinaux** a été identifié avec *Bevacizumab* dans les études Gower, Curtis et la méta-analyse de Moja (30) en 2014 mais ce signal reste peu documenté et précis. **L'ensemble des autres données de tolérance** (méta-analyse de Chen 2016 (31) et méta-analyse de Solomon en 2016 (32)), **ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque de *Bevacizumab*** présumé favorable par les autorités compétentes, dans cette indication.
- **Le risque d'endophtalmie** (pan uvéite aiguë résultant le plus souvent d'une infection bactérienne) a été étudié par le Pr Souïed. Ces travaux ont permis de mesurer la fréquence de survenue d'une endophtalmie chez les patients traités par *Ranibizumab* ou par *Aflibercept* dans le cadre d'une DMLA entre novembre 2011 et août 2013, d'après des données américaines de remboursement. Les endophtalmies ont été recherchés pendant les trente jours suivant chaque injection de l'un des médicaments considérés. Sur 432 794 patients, **une endophtalmie a été plus fréquemment observée après les injections d'*Aflibercept*** (1,06 pour 1 000 injections) qu'après les injections de *Ranibizumab* (0,64 pour 1 000 injections). La portée de ces résultats est cependant limitée du fait de la méthodologie de l'étude. (33).

Plus récemment en 2018, a été publiée dans le JAMA une étude du Dr Baudin qui a comparé les risques d'endophtalmies liées aux injections intravitréennes de corticoïdes et d'anti-VEGF. Cette étude a analysé les informations collectées entre 2012 et 2015 dans le *Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie* (SNIIRAM). Ainsi, plus de 1 800 000 IVT ont pu être analysées. L'intérêt de cette étude est la période à laquelle a été conduite l'analyse puisque, à cette date, l'*Aflibercept* était disponible en flacon et le *Ranibizumab* était disponible à la fois en flacon comme en seringue préremplie. Dans cette analyse, il y a eu de façon statistiquement significative, deux fois plus de risques de développer une endophtalmie aiguë avec un anti-VEGF en flacon (incidence comprise entre 0,0213% avec *Ranibizumab* et 0,0240% avec d'*Aflibercept*) qu'avec un anti-VEGF conditionné en seringue préremplie (incidence 0,0133%). (34)

Les taux d'endophtalmies se sont donc avérés plus élevés avec les formes en flacons qui nécessitent plus de manipulations et donc plus de risques de contamination que les formes en seringues préremplies directement prêtes à l'usage.

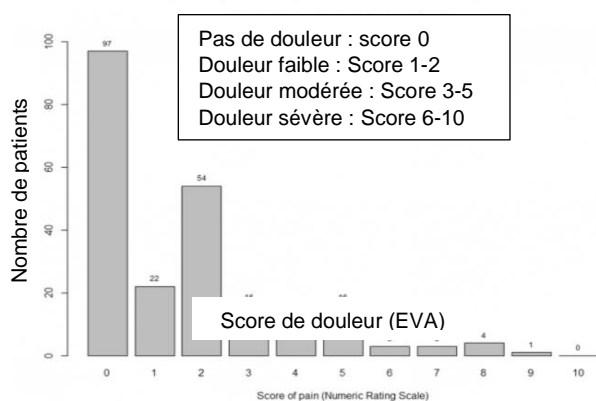
Pour limiter ces risques, la HAS a recommandé en 2017 que soit privilégiée l'utilisation de seringues préremplies. Le ***Ranibizumab*, l'*Aflibercept* et le**

Bevacizumab sont, à date, tous disponibles en seringues préremplies, même si l'**Aflibercept** conserve toujours une seconde forme en flacon qui représente en 2021 moins de 5% des ventes totales d'**Aflibercept**. (10)

- Récemment, des **augmentations de la pression intraoculaire post injection intravitréenne (IVT)**, potentiellement couplées à des amauroses (baisse transitoire de l'acuité visuelle) ont été constatées et fait l'objet d'un signalement de la PRAC (comité européen d'évaluation des risques en pharmacovigilance), suite à l'utilisation du nouveau conditionnement d'**Aflibercept** en seringue préremplie. (33)
- Les injections intravitréennes d'anti-VEGF ont toutes les mêmes inconvénients : un **réel inconfort pour les patients** et d'effets indésirables non graves. En effet, la **procédure d'injection** (citons par exemple la désinfection oculaire à la Bétadine® ou la pause d'un un écarteur de paupières appelé blépharostat) et l'injection elle-même engendrent un nombre conséquent d'effets indésirables non graves. Selon les RCP des différents anti-VEGF sont fréquemment ou très fréquemment rencontrés : une anxiété, des douleurs oculaires, des troubles visuels, des irritations oculaires, des sécrétions lacrymales accrues, un prurit oculaire, une sensation de corps étranger dans l'œil, une sècheresse oculaire, des céphalées etc... (13) (14)

Les travaux de 2016 du Dr Nguyen Ngoc Chau permettent de quantifier l'intensité et le niveau de la douleur perçue lors des injections. (35)

Dans cette étude observationnelle, sur 229 patients ayant répondu au questionnaire, plus de la moitié ont qualifié leur injection de douloureuse et 5% de très douloureuse (notée entre 6 et 10 sur l'échelle visuelle analogique).



Après analyse multivariée, seuls deux facteurs étaient statistiquement liés à la douleur et indépendants l'un de l'autre : l'anxiété du patient et des injections précédemment douloureuses.

En dehors de ces quelques différences minimes, pour lesquelles il est difficile d'interpréter les résultats, **les injections intravitréennes d'anti-VEGF ont globalement toutes le même et bon profil de tolérance.**

3. Schéma posologique et durée d'action

Selon le registre *Fight Retinal Blindness* : « 82% des patients sont perdus de vue après onze ans de suivi ».

L'une des hypothèses avancées est la lourdeur de la prise en charge de la DMLA pour des patients souvent très âgés. Cette lourdeur de prise en charge, couplée à la chronicité d'une maladie dont les traitements ne sont pas curatifs ont un impact significatif sur l'observance des patients.

Afin de réduire le fardeau de cette maladie, un des enjeux de la prise en charge de la DMLA est **d'espacer au maximum l'intervalle entre chaque injection**, en essayant d'atteindre le même niveau d'efficacité que dans les études pivots. C'est ainsi que de nombreux schémas posologiques ont été étudiés post commercialisation du *Ranibizumab*.

D'abord étudié en **schéma mensuel** dans les études pivots, les résultats de ce protocole étaient excellents en matière d'efficacité, mais la fréquence des IVT bien trop contraignante pour les patients comme pour les médecins. De plus, une injection mensuelle sans limite de durée dans le temps est assez peu pérenne et réaliste.

La prise en charge par **schéma Pro ReNata (PRN)** consiste à suivre les patients de façon mensuelle par une exploration fonctionnelle et anatomique de la rétine et de n'injecter qu'en cas de manifestation de la maladie. C'est l'injection au bon moment au bon patient.

L'étude Harbor (36) qui a comparé Lucentis® en administration mensuelle par rapport à un schéma PRN, a montré qu'un PRN rigoureusement mené dans une étude clinique est aussi efficace que le schéma mensuel. Ceci a également été démontré dans les robustes études CATT, IVAN et GEFAL où le *Bevazicumab*, comme le *Ranibizumab* ont démontré leur efficacité en PRN. Ainsi **en théorie le schéma PRN est aussi efficace que le schéma mensuel**.

Cependant, le Pr Cohen a suggéré dès 2009, dans une étude rétrospective, qu'en vraie vie les résultats étaient bien inférieurs à ceux escomptés. En effet, dans cette étude monocentrique rétrospective randomisée, il a été démontré que lorsque les patients sont moins souvent examinés et suivis (le PRN strict étant quasi impossible en vraie vie), **le gain d'acuité visuelle était décevant** avec un simple maintien de l'acuité visuelle (+0,7 lettres à un an) (37). **Peu à peu, le schéma PRN a été délaissé au profit d'autres schémas thérapeutiques**.

Bayer, au travers de ses études VIEW 1 et 2, a été le premier laboratoire à développer des **schémas fixes avec une injection tous les deux mois**. Ces schémas se sont avérés efficaces, plus faciles à mettre en pratique par un grand nombre d'ophtalmologistes. Ces schémas ne font pas l'unanimité car ils présentent l'inconvénient, comme le schéma mensuel, d'être peu pérennes dans le temps et d'injecter des patients alors qu'ils n'en n'avaient pas l'utilité (c'est-à-dire sans connaître le rythme de récurrences de la maladie).

Depuis quelques années, sont mis à l'honneur et étudiés de nombreux schémas appelés « **Treat & Extend** » ou « **Inject & Extend** » ou encore « **Injection, Observation & Individualisation** ». Globalement, ces derniers sont tous basés sur le principe que le rythme d'injection est imprévisible en interindividuel, mais qu'il est prévisible en intraindividuel. C'est à dire que le délai entre la dernière IVT et la première récurrence sera globalement constant dans le temps pour un même patient. Ainsi ces schémas consistent à espacer de plus en plus le rythme des injections jusqu'à l'apparition de la première récurrence. L'intervalle de récurrence sera connu et la fréquence d'injection sera rectifiée pour correspondre parfaitement à la fréquence de récurrence.

Si beaucoup d'espoirs ont été fondés sur l'amélioration de la durée d'action d'un anti-VEGF à un autre, à ce jour, **aucune différence de durée d'action n'a été clairement démontrée entre les anti-VEGF**.

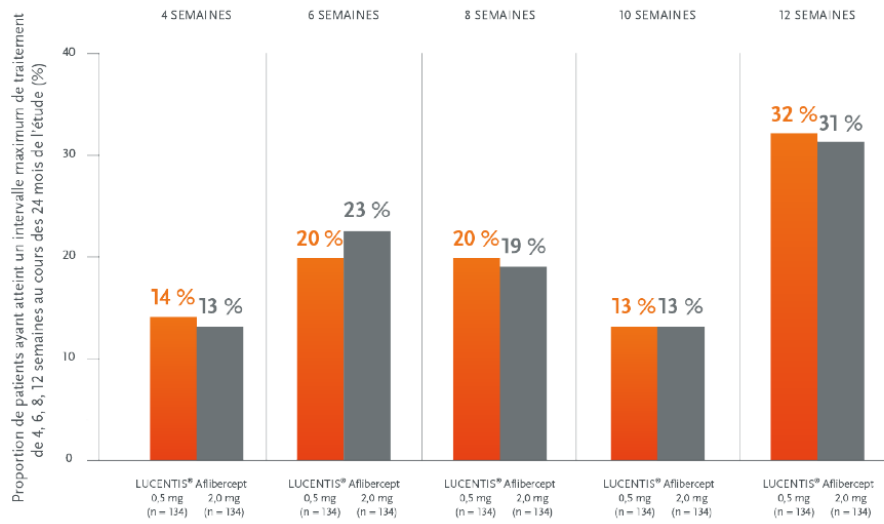
L'étude Rival (38) en est la démonstration. Cette étude australienne, prospective, de phase IV randomisée, contrôlée, multicentrique, en ouvert (le traitement n'était pas connu du centre de lecture) a inclus, entre avril 2014 et novembre 2017, 281 patients naïfs de traitement présentant une néovascularisation choroïdienne sous-fovéolaire secondaire à une DMLA.

L'étude Rival a comparé *Ranibizumab* et *Aflibercept* utilisés sous un même protocole, c'est à dire le Treat & Extend. Il a donc été possible de quantifier les différents intervalles de retraitement dans chaque bras.

La conclusion de cette étude indique une **même proportion de patients dans les groupes nécessitant une injection toutes les 4, 6, 8 10 et 12 semaines que ce soit avec le *Ranibizumab* ou l'*Aflibercept*** (cf. histogramme ci-après).

Intervalles de traitement maximum atteints au cours de l'étude

Proportion de patients ayant atteint un intervalle maximum de traitement de 4, 6, 8 ou 12 semaines au cours des 24 mois de l'étude



Aujourd'hui, en l'absence de traitement ayant prouvé une plus longue durée d'action, seule la parfaite maîtrise des schémas posologiques par les ophtalmologues permet de soulager le rythme d'injection et d'obtenir les meilleurs résultats.

4. Impacts économiques pour la société

Il n'existe pas d'analyse de l'impact économique du coût de la DMLA exsudative. Cependant plusieurs travaux de recherche ont été menés pour évaluer le coût de la cécité ou des déficiences visuelles dans le monde.

La cécité a non seulement un impact sur la qualité de vie des patients, mais également un impact financier conséquent pour ces derniers, leur entourage et la société dans son ensemble.

En France, dans le **plan du handicap visuel** de 2008-2011 « *pour une intégration pleine et entière des personnes aveugles et malvoyantes à la vie de la cité* », les rapporteurs ont estimé le coût global à près de **18 millions d'euros sur 3 ans**.

Les coûts de santé de la déficience visuelle et de la cécité sont directs et indirects.

Les coûts directs totaux de la réhabilitation et des soins apportés aux déficients visuels concernent le traitement de l'ensemble des pathologies oculaires : fonctionnements des services médicaux et paramédicaux, coûts des médicaments, coût de la recherche, coûts administratifs. Pour exemple, en Australie, en 2004, le gouvernement avait estimé le coût à 26 720 dollars par patient et par an pour les seuls coûts directs.

Les coûts indirects résultent des baisses de productivité et de la marginalisation sociale:

- Pertes de pouvoir d'achat pour les malvoyants et l'entourage liées à des dépenses pour un réaménagement à domicile;
- Pertes de revenus liées à une insertion professionnelle difficile et souvent peu rémunératrice;
- Coût social de la prise en charge de la douleur, de la souffrance;
- Baisse de productivité de l'entourage non quantifiable.

Aux USA, les seuls coûts de baisse de productivité sont estimés en 2015 entre 2,5 milliards et 7,8 milliards USD. Plus le PIB d'un pays est élevé, plus ces coûts sont importants. (39)

Le financement public des soins de santé, les prestations sociales aux déficients visuels et les recettes fiscales perdues en raison de la cécité ont une incidence économique non négligeable dans nos sociétés. (40)

Même si le coût théorique moyen des anti-VEGF a considérablement baissé avec l'arrivée du *Bevazicumab*, Avastin® (dont le Prix Public TTC actuel est de 100€ par IVT (22) (23)), la prise en charge thérapeutique de la DMLA reste une charge conséquente pour l'Assurance Maladie.

A ce jour, l'utilisation *Bevazicumab*, Avastin® reste marginale en France, ceci est principalement lié à la complexité d'emploi de la RTU et à une faible accessibilité en ville du *Bevazicumab*, Avastin® reconditionné.

Restent donc les deux autres anti-VEGF *Ranibizumab*, Lucentis® et *Aflibercept*, Eylea®, dont les prix ont certes considérablement baissé depuis leurs lancements (-53% pour Lucentis®, -21% pour Eylea®) pour atteindre respectivement 606,39€ et 640,07€ (22) (23), mais demeurent au moins 600% plus cher qu'un *Bevazicumab*, Avastin®.

On comprend bien pourquoi l'objet de la prise en charge de la DMLA suscite autant d'intérêts que de débats et controverses : d'un côté une des plus belles innovations thérapeutiques depuis quinze ans avec un bénéfice patient incontestable mais de l'autre le coût d'une prise en charge quasi sans précédent (eu égard au coût de traitement conjugué à la volumétrie croissante de patients).

Il convient toutefois de relativiser ces coûts pharmaceutiques, en les incluant dans l'enveloppe globale de prise en charge de la DMLA avec toutes les cotations que peuvent engendrer ce type de patients. Le médicament ne peut être considéré comme unique vecteur de la charge sociale.

Tout ceci est à mettre également en regard du coût global de la cécité pour la société et de constater que la prise en charge de la DMLA, même onéreuse reste plus rentable que le coût de la cécité.

Dans l'analyse des traitements futurs, il faudra considérer la variable prix de ces médicaments particulièrement onéreux avec un intérêt particulier. Le coût du traitement pourrait bien devenir un critère de choix de premier ordre dans un avenir proche.

Nouvelles alternatives thérapeutiques de phase III

Dans le traitement de la DMLA exsudative, le besoin médical est partiellement couvert par les anti-VEGF actuels. Si le traitement curatif de la DMLA exsudative n'est toujours pas à l'étude, de nombreux espoirs naissent quant à des traitements qui permettraient d'augmenter l'acuité visuelle sur tous les profils de patients, des traitements qui permettraient de réduire la présence des fluides rétinéens résiduels, des médicaments qui soulageraient les patients d'une prise en charge trop contraignante, des médicaments encore mieux tolérés, des médicaments bien conditionnés ou enfin des médicaments aux prix accessibles pour le plus grand nombre.

Quelles innovations thérapeutiques pouvons-nous envisager dans un avenir proche ?

A. *Brolucizumab* (Beovu[®], Novartis)

Le *Brolucizumab* est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé à simple chaîne Fv (scFv) avec un poids moléculaire d'environ 26 kDa (figure 22).

Ce **très faible poids moléculaire** (comparativement à *Ranibizumab* : 48kDa, à *Aflibercept* : 115kDa et *Bevacizumab* : 149kDa), ainsi que sa stabilité moléculaire et sa forte hydrosolubilité offrent au *Brolucizumab* la possibilité d'être concentré jusqu'à 120mg/ml.

Ainsi dans un même volume injecté, **la quantité moléculaire serait 22 fois supérieure à celle de Lucentis[®] et 11 fois supérieure à celle d'Eylea[®]**. L'effet attendu de cette concentration serait une plus forte pénétration tissulaire mais aussi une plus grande durée d'action (41).

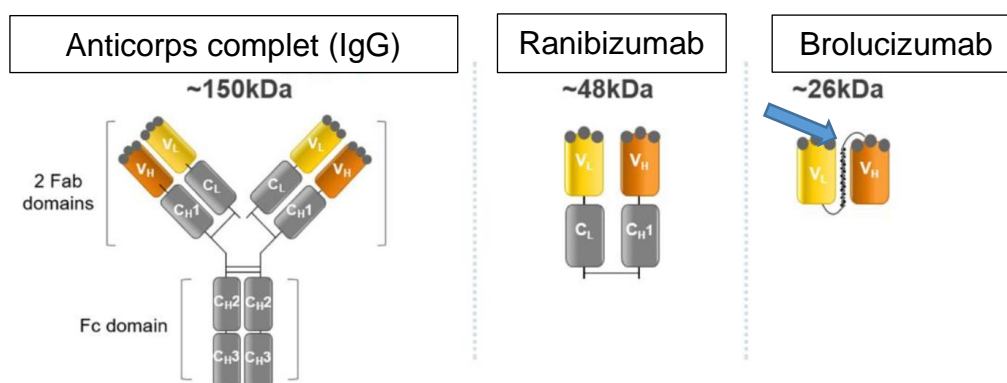


Figure 22 : Illustration de la structure moléculaire de *Brolucizumab*

Le *Brolucizumab* a été étudié dans la DMLA exsudative dans deux études de phase III, Hawk et Harrier (42). Ces deux études de non-infériorité comparaient *Brolucizumab* 6mg (un bras à 3mg additionnel existait dans l'étude Hawk, mais ce dosage a été non retenu dans l'AMM) et l'*Aflibercept* 2mg sur un critère principal de la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée à 48 semaines.

Si les deux molécules étaient toutes les deux administrées une fois par mois pendant une période d'induction de trois mois, le rythme des injections était toutefois différent entre *Aflibercept* 2mg et *Brolucizumab* 6mg. En effet, une fois la phase d'induction terminée, l'*Aflibercept* 2mg avait un rythme d'injection tous les deux mois, tandis que le *Brolucizumab* 6mg était injecté tous les trois mois (sauf en cas de signe d'activité de la maladie ou le rythme repassait à deux mois).

***Brolucizumab* 6mg a démontré sa non infériorité** sur le critère principal de l'étude (variation de la Meilleure Acuité Visuelle Corrigée (MAVC) de 0 à 48 semaines) :

- dans l'étude Hawk, le gain a été de +6,6 lettres pour *Brolucizumab* 6mg contre +6,8 lettres pour *Aflibercept* 2mg, différence non significative,
- dans l'étude Harrier, le gain a été de +6,9 lettres pour *Brolucizumab* 6mg contre 7,6 lettres pour *Aflibercept* 2mg, différence également non significative.

Si ***Brolucizumab* 6mg n'a pas démontré d'amélioration significative en clinique par rapport au comparateur de référence**, en revanche il a démontré une **supériorité statistiquement significative sur des critères anatomiques secondaires** dans les deux études :

- Une meilleure réduction de l'épaisseur centrale rétinienne,
- Une plus grande résorption des fluides intra et/ou sous rétiniens,
- Une plus forte baisse de l'activité de la maladie évaluée par l'investigateur à la semaine seize.

Devant l'absence d'amélioration de l'acuité visuelle des patients par rapport aux spécialités existantes, il est possible de s'interroger sur l'intérêt d'un traitement qui ne fait qu'améliorer des paramètres anatomiques. (43)

Pourtant, ces bénéfices secondaires pourraient rendre le *Brolucizumab* intéressant chez certains profils patients réfractaires aux autres anti-VEGF, répondeurs partiels ou encore les patients présentant un fluide résiduel.

D'autre part, la baisse significative des fluides pourrait ouvrir l'hypothèse d'une plus longue durée d'action. Dans les études Hawk et Harrier, *Brolucizumab* a été aussi efficace qu'*Aflibercept*, mais avec un nombre d'injections significativement moindre (plus de 50% des patients sous *Brolucizumab* ont été maintenus avec un intervalle de 12 semaines), ce qui pourrait confirmer l'hypothèse.

Cependant, ces résultats de durée d'action sont très difficilement interprétables à cause du protocole d'administration imposé dans Hawk et Harrier. En effet, l'investigateur avait pour consigne d'injecter *Aflibercept* tous les deux mois alors que le délai était de trois mois pour le *Brolucizumab*. Dans ces conditions, il est de facto impossible pour *Aflibercept* de démontrer un moins grand nombre d'injection.

Ainsi, pour confirmer l'hypothèse de la meilleure durée d'action de *Brolucizumab*, il faudra attendre d'autres études comparatives sans biais de protocole ou une expérience en vraie vie.

Dans ces deux études, le profil de tolérance a été comparable entre les deux groupes. La survenue d'effets indésirables oculaires (cataracte, baisse d'acuité visuelle, hémorragie conjonctivale, corps flottant vitréens) et non oculaires (rhinopharyngite, hypertension, infection urinaire et grippe) étaient les plus courants. En revanche, **le pourcentage d'effets indésirables oculaires graves a été de 3,4% dans le groupe *Brolucizumab* 6mg vs 1,5% dans le groupe *Aflibercept* 2mg**. Il a été relevé dans ces deux études et toujours de façon plus marquée pour *Brolucizumab*

6mg des cas d'**uvéites, d'inflammation oculaire** et même d'**occlusions artérielles rétiniennes**.

Ces études ont toutefois conduit à l'**obtention de l'AMM** de *Brolucizumab*, Beovu® le 13 février 2020 en France (41).

Très rapidement, alors que le produit était déjà commercialisé dans plusieurs pays dont les Etats-Unis, un certain nombre de signaux d'alertes ont été émis concernant une incidence plus prononcée d'effets indésirables oculaires graves. C'est majoritairement aux USA et par l'intermédiaire de la Société Américaine des Spécialistes de Rétine (ASRS) que la **sécurité d'emploi du *Brolucizumab* a été remise en cause** dès le 23 février 2020. Pour la première fois, étaient mentionnées les **vascularites rétiniennes** parfois compliquées d'occlusions vasculaires rétiniennes. Sur 68 500 flacons ou seringues préremplies vendues, 64 cas d'effets indésirables graves ont été reportés, soit une fréquence de 1 cas pour 1000 patients. Dans un second rapport daté du 31 juillet, les ratios étaient comparables, sur 116 000 unités de *Brolucizumab*, Beovu® commercialisées, il y avait 132 cas de vascularites rétiniennes et / ou d'occlusions vasculaires rétiniennes.

Ainsi un **risque supplémentaire de vascularites rétiniennes et d'occlusions pouvant entraîner une perte d'acuité visuelle a été relevé par la Commission de la Transparence** du 16 décembre 2020 (44).

Sur la base de ces nouveaux éléments de tolérance, mais aussi en tenant compte du besoin médical non couvert, un comité d'expert français a émis la recommandation (43) d'un *Brolucizumab* « **en seconde intention** chez les patients insuffisamment répondeurs aux anti-VEGFs déjà disponibles, c'est-à-dire avec des injections répétées trop fréquentes et un risque de perte d'observance, soit avec une persistance ou récurrence fréquente des fluides rétiniens pourvoyeuse de mauvaise acuité visuelle sur le long terme ».

Bien que le besoin médical soit partiellement couvert dans la DMLA exsudative, en dépit de la non-infériorité fonctionnelle de l'acuité visuelle et d'une supériorité anatomique de *Brolucizumab*, considérant une incidence supérieure des effets indésirables oculaires graves, **la Commission de la Transparence a établi que le rapport efficacité tolérance est mal établi en première ligne. En l'absence d'étude en seconde ligne**, la Commission de la Transparence n'a pu conclure sur la place de *Brolucizumab* dans la stratégie thérapeutique et a rendu un **avis défavorable** à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables et un **ASMR insuffisant**. (44)

Le laboratoire Novartis doit apporter de nouvelles informations relatives aux effets indésirables de sa spécialité pour permettre à la Commission de la Transparence de réévaluer la place possible de *Brolucizumab*, dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge de la DMLA exsudative.

B. *Abicipar Pegol* (Rayoqta[®], Allergan/Abbvie)

L'*Abicipar Pegol* inaugure la **nouvelle classe thérapeutique des DARPins** (Designed Akyrin Repeat Proteins – figure 23). D'un poids moléculaire encore plus petit que le *Brolucizumab* de seulement **15 kDa**, l'*Abicipar Pegol* promet de se lier avec une haute affinité sur le VEGF-A (45).

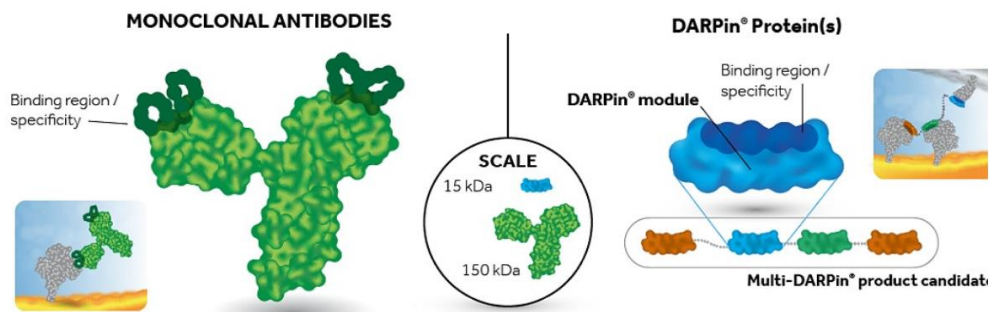


Figure 23 : Illustration de la structure moléculaire de DARPIn

Abicipar Pegol a été étudié dans deux études de phase III, multicentriques, randomisées en double insu : Cedar et Sequoia. *Abicipar Pegol* a été étudié en administration toutes les huit ou douze semaines en fonction des deux bras (après des phases d'induction de trois mois) alors que *Ranibizumab* était injecté toutes les quatre semaines. Les deux études sont larges et menées auprès de 1888 patients au total (46).

Dans les deux études, qu'il soit administré tous les deux ou trois mois, *Abicipar Pegol* a démontré sa **non infériorité par rapport au *Ranibizumab*** administré mensuellement.

En revanche, des **taux conséquents d'inflammation intraoculaire** ont été constatés chez environ **15% de patients**. Malgré des tentatives de purification de la formulation, il a été impossible pour l'industriel de réduire ces taux d'inflammation.

Ainsi la **FDA a refusé l'autorisation** de la mise sur le marché du produit. L'EMA qui avait émis les mêmes réserves n'aura pas le temps de refuser l'AMM car les laboratoires **Allergan/Abbvie ont retiré leur dossier** le 17 juillet 2020 (47).

C. Faricimab (Roche)

Faricimab est le **premier anticorps bispécifique** ciblant à la fois la voie du **VEGF-A** mais aussi la voie de **l'angiopoïétine 2** (figure 23).

L'angiopoïétine 2, comme le VEGF-A, contribue à la baisse de la vision en déstabilisant les néovaisseaux causant des fuites vasculaires et augmentant l'inflammation.

En bloquant simultanément les voies de l'angiopoïétine 2 et du VEGFA, *Faricimab* stabilise les néovaisseaux améliorant ainsi l'acuité visuelle dans la DMLA exsudative (48) (49).

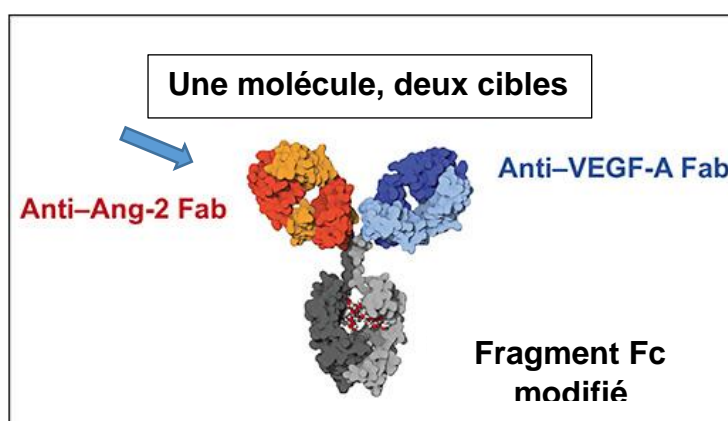


Figure 23 : Illustration de la structure moléculaire de *Faricimab*

Deux études de phase III, multicentriques, randomisées en double insu, Tenaya et Lucerne (50), ont permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance du *Faricimab* 6mg, comparant le *Faricimab* administré toutes les 8, 12 ou 16 semaines à l'*Aflibercept* 2mg toutes les 8 semaines, sur 1300 patients naïfs atteints de DMLA exsudative.

La phase d'induction était d'une IVT toutes les 4 semaines pendant 3 mois pour *Aflibercept* et pendant 4 mois pour *Faricimab*.

Cet intervalle de traitement de 4 mois est donc plus long que celui étudié dans les études pivots de *Brolucizumab*.

Le critère principal de ces deux études était la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) entre 0 et 48 semaines alors que les critères secondaires étaient : tolérance, pourcentage de patient recevant des injections toutes les 8, 12 ou 16 semaines, le pourcentage de patient gagnant ou perdant plus de 15 lettres et l'évolution de l'épaisseur centrale de la rétine.

Tenaya et Lucerne ont démontré que **Faricimab était non inférieur sur le critère principal** avec des gains sur la MAVC de +5,8 et 6,6 lettres contre +5,1 et 6,6 lettres dans les bras *Aflibercept*.

Les patients ayant reçu des injections tous les quatre mois de *Faricimab* ont une réduction de l'épaisseur centrale de la rétine comparable à celle de l'*Aflibercept* tous les deux mois. Les variations de l'épaisseur centrale de la rétine en « dent de scie » ou « spike » liées au schéma thérapeutique, ne sont pas connues à date, car les résultats de l'efficacité anatomique ont été consolidés entre les différents bras Q12 et Q16

La tolérance de *Faricimab* est bonne. Aucune inflammation oculaire ni vascularite rétinienne n'ont été observées.

Concrètement, le *Faricimab* n'offre ni bénéfices fonctionnels, ni bénéfices anatomiques additionnels par rapport au comparateur de référence.

En revanche, **ses perspectives de durée d'action sont attractives** avec plus de 45% de patients injectés tous les quatre mois et plus de 33% injectés tous les trois mois. Pour une comparaison parfaite, il est toutefois regrettable que le bras *Aflibercept* ait été bridé à une injection toutes les huit semaines sans possibilité d'extension. Ainsi **les résultats de durée d'action** ou de fréquence d'injection sont, comme dans les études de phase III de *Brolucizumab*, **difficilement interprétables**. Là aussi, il faudra d'autres études comparatives ou une expérience vraie vie plus large pour confirmer ou infirmer ces hypothèses. Peut-être que les résultats de la deuxième année (non connus à ce jour) des études Lucerne et Tenaya donneront un éclairage sur la durée d'action comparative entre les deux traitements. En effet, en année 2, quel que soit le bras étudié, les schémas de traitement fixe sont abrogés au profit de schémas individualisés. Ce sera l'occasion de vérifier si il y a effectivement moins d'injections avec *Faricimab* qu'avec *Aflibercept*.

Il est important de noter que ces informations proviennent d'un communiqué de Roche (48) à destination de la presse et des investisseurs datant du 29 juillet 21, les résultats définitifs intégraux des études n'étant pas à ce jour publiés. Il convient donc d'attendre ces résultats.

La **FDA et l'EMA sont actuellement en cours d'évaluation** du dossier *Faricimab* pour délivrance d'une autorisation de mise sur le marché.

D. *Aflibercept* 8mg (Bayer)

Partant de l'hypothèse d'une **corrélation dose-réponse**, le laboratoire Bayer développe une nouvelle formulation d'*Aflibercept* dont **la quantité injectée de principe actif passerait de 2 à 8mg**.

En 2018, une étude rétrospective (51) sur un effectif réduit de 28 patients dits « récalcitrants » avait démontré un potentiel intérêt d'*Aflibercept* plus fortement dosé (ici 4mg) couplé à une fréquence élevée d'injection. Ainsi, dans le protocole de l'étude une escalade thérapeutique était progressive chez les patients récalcitrants qui passaient de *Ranibizumab* 2mg tous les mois à *Aflibercept* 2mg tous les 2 mois (2Q8), puis si besoin à *Aflibercept* 2mg tous les mois (2Q4) et enfin *Aflibercept* 4mg tous les mois (régime 4Q4).

Une amélioration de l'épaisseur centrale de la rétine, une réduction des fluides intra rétinien et sous rétinien ainsi qu'une amélioration de plus de 5 lettres chez 45% des patients ont été constatées chez les patients en 4Q4.

Il est toutefois à noter que dans les études View 1 et 2, un rythme d'injection mensuel plus soutenu (2Q4) n'avait pas donné d'amélioration par rapport au rythme d'injection tous les deux mois (2Q8).

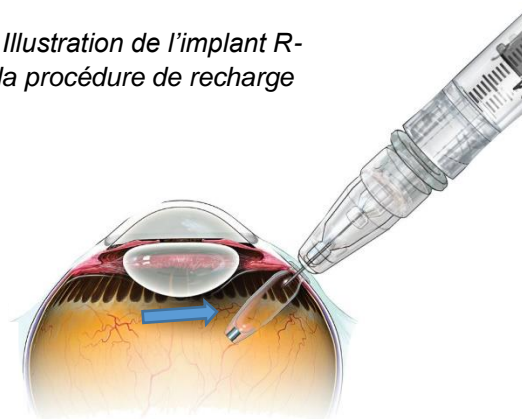
L'étude Pulsar, de phase III menée sur 960 patients aura pour objectif de confirmer cette hypothèse et de mesurer l'intérêt d'*Aflibercept* 8mg (52). Cette étude vient d'être initiée le 11 Août 2020 et les résultats sont attendus pour **mai 2023**. Trois bras seront étudiés, un bras 2Q8, un bras *Aflibercept* 8mg toutes les 12 semaines (8Q12) et enfin un bras *Aflibercept* 8mg toutes les 16 semaines (8Q16). Les critères d'analyse sont quant à eux classiques (variation de la MAVC de 0 à 48 semaines en critère principal, puis divers critères anatomiques, tolérance mais aussi le taux de **passage plasmatique** qui sera à surveiller compte tenu de la présence d'un fragment Fc sur la molécule).

E. *Ranibizumab* Port Delivery System (*Susvimo*[®], Roche)

Le *Ranibizumab* Port Delivery System ou R-PDS est une **double innovation galénique** : à la fois une innovation de **formulation** et une innovation du **système de délivrance** (figure 24).

Le R-PDS est un **implant** inséré chirurgicalement dans la sclère qui va **diffuser de façon passive et continue une solution hautement concentrée en *Ranibizumab* (100mg/ml)**.

Figure 24 : Illustration de l'implant R-PDS et de la procédure de recharge



Cet implant de la taille d'un grain de riz et d'une capacité de 20µl sera **rechargeable une fois tous les six mois** (53) (54). Ici, l'idée de traiter le patient au plus proche de sa récurrence (comme étudié dans les précédents schémas d'administration) est abandonnée. On lui préfère celle de maintenir une concentration constante en anti-VEGF dans le vitré.

Le R-PDS a été évalué dans une étude de phase III, l'étude Archway (55). Cette étude multicentrique, randomisée a été réalisée en ouvert sur 418 patients atteints de DMLA exsudative. Deux bras sont étudiés, l'un avec des injections mensuelles de *Ranibizumab* 10mg/ml, l'autre avec un implant qui est rechargé tous les six mois avec une solution de *Ranibizumab* 100mg/ml.

La particularité de ces patients est qu'ils ne sont pas naïfs de tout traitement, mais au contraire, préalablement testés répondeurs aux thérapies par anti-VEGF (au moins trois injections d'anti-VEGF au cours des six mois précédant la visite). Il est en effet important de vérifier la réponse à une molécule avant d'envisager un dispositif à libération prolongé de cette même molécule.

Le critère principal de jugement de l'étude était la moyenne des meilleures acuités visuelles corrigées (MAVC) atteintes depuis la semaine zéro jusqu'à la semaine 36 et la semaine 40. En critères secondaires seront retrouvés : la tolérance, diverses mesures d'acuité visuelle et l'épaisseur centrale de la rétine à la semaine 36 et jusqu'à la fin de l'étude (56).

Les résultats intermédiaires de cette étude ont été communiqués à l'ASRS, le 26 juillet 2020.

La non-infériorité du R-PDS a été démontrée avec un gain d'acuité visuelle de 0,2 lettre dans le bras R-PDS et de 0,5 lettre dans le bras *Ranibizumab* 10mg/ml (moyenne des MAVC entre semaine 36 et 40).

La diminution de l'épaisseur centrale de la rétine a été comparable entre les deux traitements.

98,4% des patients dans le bras R-PDS ont maintenu un délai de six mois entre deux recharges de *Ranibizumab*.

Comme pour les études pivots de *Brolucizumab*, la durée d'action du Faricimab a été évaluée dans une étude où les protocoles d'administration étaient différents entre les deux bras. L'étude Archway ne permet donc pas d'interpréter, avec certitude, les différences éventuelles de durée d'action entre les deux anti-VEGF étudiés.

Cependant, l'expérience en vraie vie des anti-VEGF actuels montre que des intervalles de six mois entre deux injections sont extrêmes rares. Ainsi maintenir plus de 98% des patients à un tel niveau d'acuité visuelle avec seulement deux injections par an est, sans conteste, un réel bénéfice par rapport aux thérapeutiques existantes.

Selon le laboratoire, le **profil de tolérance semble favorable** avec une procédure chirurgicale d'insertion et une procédure de recharge généralement bien tolérées. Deux décollements de rétine ainsi que des hémorragies du vitré ont été observés au début de la procédure. Lors du congrès « *DMLA en Pratique* » en septembre 2021, l'un des investigateurs de l'étude a partagé son retour d'expérience : « *La procédure de remplissage nécessite un peu d'expérience et de formation puisque quelques erreurs techniques ont été commises pendant les études (pression excessive sur le dispositif ou manque de précision à l'injection)* ».

Le passage systémique était comparable dans les deux bras.

Toutefois, il convient de noter que **ces résultats préliminaires devront être confirmés** à la fin de l'étude attendue fin 2021. Les articles disponibles ne détaillent pas l'intégralité des résultats, ni la nature des effets indésirables.

Si le R-PDS offre un formidable espoir pour les patients en **réduisant le fardeau de la maladie avec seulement deux injections par an, cette nouvelle approche suscite de nombreuses questions.**

On peut ainsi s'interroger sur la durée de vie de l'implant in vivo et les risques inhérents au **maintien prolongé** d'un tel dispositif dans l'œil. L'étude Portal long term extension aura pour objectif de qualifier la tolérance du R-PDS dans le temps (57).

La tolérance à l'implantation du dispositif, est a priori bonne dans l'étude Archway. En revanche la **tolérance liée à l'extraction** de l'implant n'est actuellement pas documentée.

Du fait de la sélection des profils patients à l'inclusion dans l'étude Archway, il est difficile d'anticiper d'éventuelles **interactions thérapeutiques**. Il faudra donc veiller à la compatibilité de l'implant avec des traitements oculaires chroniques comme les anti-glaucomeux.

Il faudrait également s'interroger sur la **qualité de la conjonctive** minimale requise pour accueillir l'implant. En effet, l'épaisseur de la conjonctive ayant tendance à se réduire avec l'âge, il faudra bien s'assurer que les tissus soient suffisamment épais pour garantir la tenue de l'implant dans le temps.

La fréquence de suivi devrait également être adaptée. En effet, si 98,4% des patients sont stabilisés sous R-PDS, **l'intérêt de l'imagerie** pourrait être discuté. En revanche, si le suivi est allégé, il sera difficile de détecter les 1,6% de patients qui nécessitent une réadaptation posologique.

La méthodologie de l'étude impose que les patients soient testés répondeur au *Ranibizumab* avant inclusion sous R-PDS. Il serait peut-être intéressant d'aller plus loin, et d'étudier la **fréquence de récurrence de chaque patient**, avant l'implantation d'un dispositif à libération prolongée. Cela permettrait aux patients dit « **happy few** », pour qui la fréquence de survenue des récurrences est très faible, d'éviter un implant dans l'œil alors que quelques injonctions d'anti-VEGFs conventionnels suffiraient.

Il faudra également convenir d'un protocole en cas d'échappement thérapeutique au *Ranibizumab*, pour déterminer le **moment le plus adéquat de retrait de l'implant**, sans avoir à se priver de l'opportunité d'un éventuel retour (switch back) au *Ranibizumab*.

Enfin, il faudra aussi anticiper une **adaptation des centres d'ophtalmologies** spécialisés en Rétine qui devront gérer une plus grande mixité d'acte entre chirurgies implantatoires, recharges d'implant et IVT conventionnelles.

En attendant des réponses de la part de la communauté scientifique et de l'industriel, l'Ema est **en cours d'instruction depuis juin 2021** pour la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché. Outre-Atlantique, Susvimo est déjà autorisé par la FDA depuis le 22 octobre 2021.

F. Les biosimilaires du *Ranibizumab*

1. Définition de l'ANSM

Selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), « *un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique de référence qui a été autorisé en Europe depuis plus de 8 ans et dont le brevet est tombé dans le domaine public.*

Les médicaments biologiques ou biomédicaments, sont obtenus par un procédé biotechnologique qui implique une source biologique (protéines, cellules...).

Un médicament biosimilaire n'est pas un médicament générique.

Les médicaments biosimilaires et les médicaments génériques ne sont pas comparables : les matières premières utilisées, les procédés de production, les modes d'action, les procédures d'autorisation de mise sur le marché sont différents ; les réactions biologiques aboutissent à des produits qui doivent être étroitement contrôlés pour garantir une similarité entre le médicament biosimilaire et son biomédicament de référence.

L'interchangeabilité est un acte médical qui consiste, à l'initiative du prescripteur, à remplacer un médicament biologique par un autre similaire.

Elle peut avoir lieu à tout moment au cours du traitement.

Elle doit être raisonnée et tenir compte de l'intérêt du patient. Les trois conditions suivantes doivent être respectées :

- *informer le patient et recueillir son accord ;*
- *assurer une surveillance clinique appropriée lors du traitement ;*
- *assurer une traçabilité sur les produits concernés (le produit prescrit doit être inscrit dans le dossier du patient). » (58)*

L'expérience acquise depuis plusieurs années montre que les biosimilaires sont efficaces, de qualité et bien tolérés. Depuis plus de dix ans, aucun problème de sécurité n'est à déplorer. Il n'y a pas de différence dans la nature des effets indésirables, dans la fréquence ou dans l'intensité par rapport aux médicaments de référence. (59)

L'intérêt des biosimilaires réside en une augmentation de la compétition sur le paramètre du prix. Cependant, il faut les considérer comme des spécialités à part entière, avec peut-être quelques subtiles différences galéniques qui permettent aux biosimilaires de se différencier entre eux et avec le médicament princeps de référence.

A ce jour, la spécialité de référence *Ranibizumab* - **Lucentis®** est encore sous **protection brevetaire** pour quelques mois, mais **déjà trois biosimilaires de *Ranibizumab*** sont connus pour être en cours de développement.

Les exceptions indiennes où des biosimilaires sont déjà mis sur le marché ou encore certaines phases III (par exemple le laboratoire Indien Lupin qui a lancé une phase III sur le LUBT010 en septembre 2020 sur 600 patients) ne sont pas traitées dans cette thèse, considérant que les méthodologies d'études rendront difficile l'accès à ces produits sur les marchés américains et Européens.

2. Ranibizumab (Byooviz[®], Biogen & Samsung Bioepis)

D'abord connu sous le nom de code SB11, Byooviz[®], est probablement le biosimilaire dont le **développement est l'un des plus avancé**. Byooviz[®] est développé par Samsung en partenariat avec **Biogen** qui assurera la commercialisation du produit.

L'efficacité et la tolérance de Byooviz[®] ont été évaluées dans une étude de phase III menée par Woo et al (60).

L'étude randomisée, en double insu, multicentrique, menée sur 705 patients a comparé les deux produits dans un protocole identique à celui des études pivots de Lucentis[®], c'est-à-dire au travers d'injections mensuelles sur une durée de 48 semaines. Elle a mesuré l'efficacité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'immunogénicité du candidat biosimilaire et de son médicament référent.

Le critère principal de la MAVC entre le premier jour de l'étude et la semaine 8 a été atteint, démontrant ainsi **la biosimilarité de Byooviz[®]** (Byooviz[®] +6,3lettres vs Lucentis[®] +7,1lettres). Celui de la variation de l'épaisseur centrale de la rétine à la semaine 4 a également été atteint (Byooviz[®] -108µm vs Lucentis[®] -100µm).

Le profil de tolérance est comparable entre les deux traitements avec 14,9% d'effets indésirables graves pour Byooviz[®] vs 14,7% pour Lucentis[®] et 31,7% d'effets indésirables non graves pour Byooviz[®] et 35,6% pour Lucentis[®].

A ce stade, le conditionnement de Biooviz[®] en flacon ou en seringue préremplie reste confidentiel.

Biooviz[®] a obtenu, le 24 juin 2021, un avis positif du CHMP.

Une AMM européenne vient d'être accordée le 30 août 2021, la commercialisation pourrait avoir lieu dès juin 2022. (61)

3. *Ranimizumab* (FYB201, Teva)

Pour développer un biosimilaire de Lucentis[®], le laboratoire **Teva** s'est appuyé sur le savoir-faire de Formycon - Bioeq qui est une joint-venture entre Polpharma Biologics Group et Santo Holding. Formycon - Bioeq est un acteur spécialisé dans le développement de biosimilaires (par exemple: *Natalizumab* dans la sclérose en plaques, *Vedolizumab* en immunologie et *Ipilimumab* en oncologie).

Si le nom commercial n'est pas encore connu, FYB 201 n'en est pas moins un candidat aussi très avancé quant à son stade de développement.

FYB 201 a été étudié dans l'étude de phase III Columbus-AMD. **Columbus-AMD a été la première étude à comparer un candidat à la biosimilarité de *Ranibizumab* - Lucentis[®]** puisque le recrutement a commencé dès novembre 2015. (62)

Le design de l'étude, le protocole d'administration et les critères d'évaluation sont globalement comparables à l'étude pivot de Biooviz[®].

Avec une MAVC de +5,1 lettres à 8 semaines, **FYB201 a démontré sa biosimilarité au Lucentis[®]** (+5,6 lettres).

Les réductions d'épaisseur centrale de la rétine, le passage plasmatique ainsi que le profil de tolérance étaient comparables entre FYB201 et la spécialité de référence.

Enfin, une des particularités de ce biosimilaire serait, selon un communiqué du laboratoire, le développement de leur **propre système de délivrance** de l'anti-VEGF. Un paramètre qui peut être sensible dans le choix de l'anti-VEGF par le prescripteur.

Sur la base de ces résultats, **deux dossiers d'enregistrement ont été déposés à la FDA et l'EMA au milieu de l'année 2021**. Là aussi une commercialisation est attendue dès 2022.

4. *Ranibizumab* (Xlucane[®], Stada / Xbrane Biopharma / Bausch & Lomb)

Le troisième biosimilaire a été développé par Stada en collaboration avec XBrane Biopharma. XBrane Biopharma est un acteur spécialisé dans le développement des biosimilaires avec notamment le lancement d'un biosimilaire de *Bevacizumab* en oncologie en avril 2021.

Xlucane[®] est toujours en cours de développement clinique au travers d'une étude de phase III qui n'est pas achevée (63).

L'étude pivot est nommée Xplore, une étude est très similaire à celle de ses concurrents ci-dessus : randomisée, en double insu, multicentrique, protocole d'administration identique et un effectif de 580 patients à l'inclusion.

Les critères d'analyse sont globalement comparables.

Xplore a débuté en Avril 2019 et la **fin de l'étude est attendue pour décembre 2021**.

Le dépôt de demande d'AMM n'ayant logiquement pas encore eu lieu, **Xlucane[®]** devrait rejoindre le marché biosimilaire un peu plus tard que ses deux concurrents.

Le 6 mai 2020, les laboratoires **Bausch & Lomb** ont annoncé un accord avec XBrane pour la commercialisation de Xlucane[®] aux USA et au Canada (64).

5. Les autres biosimilaires

Afin d'être le plus exhaustif possible sur les biosimilaires de *Ranibizumab*, il faut mentionner également l'existence du laboratoire Chinois **Qilu Pharmaceuticals** qui étudie actuellement le **QL 205** (65), médicament candidat à la biosimilarité de *Ranibizumab* dans une étude de phase III dans la DMLA exsudative avec un potentiel accès en Europe.

En dehors des biosimilaires de *Ranibizumab*, de nombreux projets de **biosimilaires d'Aflibercept** sont également en cours.

Aflibercept – Eylea® serait normalement protégé par ses brevets en Europe jusque 2025 mais déjà plusieurs acteurs ont dévoilé leurs intentions stratégiques :

- **Mylan** développe actuellement un biosimilaire d'*Aflibercept* sous le nom de code **MYL-1701P**, sur 324 patients mais dans une autre indication : l'œdème maculaire du diabétique (OMD). Cependant avec le principe de « *one for all* » de biosimilarité, l'AMM sera étendue aux autres indications du princeps de référence en cas de succès de la phase III. L'étude est terminée et Mylan serait déjà en cours de soumission d'un dossier à la FDA.
- **Samsung Bioepis** a annoncé, le 30 juin 2020, le démarrage d'une étude de phase III, dans la DMLA exsudative sur un biosimilaire d'*Aflibercept*, connu sous le nom de code **SB15**. Une étude randomisée, en double insu, groupe parallèle, multicentrique qui compare l'efficacité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'immunogénicité de SB15 et d'Eylea® sur 446 patients. La fin d'étude était prévue pour le premier semestre 2021.
- **Amgen** développe actuellement le biosimilaire « **ABP938** » dans une étude de phase III sur 938 patients atteints de DMLA. Les résultats sont prévus pour juillet 2022.
- **Formycon - BioEq** a débuté une phase III en juillet 2020 sur le biosimilaire **FYB203** chez 400 patients atteints de DMLA exsudative. Formycon - BioEq se projette sur une commercialisation en 2023 aux US et 2025 en Europe.
- Plus récemment, **Sandoz**, filiale du Groupe Novartis, a déclaré dans un communiqué du 3 mai 2021 qu'elle allait initier une étude de phase III, appelée **Mylight** pour confirmer l'efficacité et la sécurité d'une version biosimilaire de l'*Aflibercept* dans la DMLA exsudative. L'étude sera randomisée en double insu et inclura 460 patients.
- Enfin **Alteogen**, compagnie sud-coréenne et **Coherius Bioscience** développent chacun un biosimilaire mais à un stade préclinique.

G. *Bevazicumab-vikg* (ONS-5010: Lytenava[®], Outlook therapeutics)

Partant du principe qu'un besoin était clairement identifié quant à l'usage d'un « *Bevazicumab* off label » aux USA, où il représente 50% des parts de ce marché, les laboratoires **Outlook Therapeutics** ont décidé de lancer un programme de recherche clinique appelé « Norse » pour procéder à l'enregistrement de **Lytenava[®]**, une formulation de ***Bevazicumab-vikg***.

Alors que les études Norse 4,5 et 6 sont dédiées aux indications de l'œdème maculaire du diabétique et les occlusions de veines réiniennes, les études Norse 1 à 3 sont dédiées à la DMLA exsudative :

- Norse 1 : Etude de preuve de concept sur 61 patients, (66)
- **Norse 2** : Etude pivot, phase III, randomisée, multicentrique et double insu, 228 patients (un bras *Ranibizumab* 0,5mg/ml en injection mensuelle, pendant 3 mois puis PRN, vs un bras *Bevazicumab-vikg* 1.25mg/ml en injection mensuelle également), (67)
- Norse 3 : Etude de tolérance en ouvert sur 195 patients. (68)

Si les résultats de **Norse 2** ne sont pas encore publiés, un communiqué de presse et un webcast du laboratoire Outlook Therapeutics ont dévoilé le 3 août 2021 **des résultats encourageants**.

En effet, le critère primaire qui était le pourcentage de patients ayant gagné plus de 15 lettres sur échelle ETDRS entre le premier jour de l'étude et 11^{ème} mois était de 41% avec *Bevazicumab-vikg* contre 23% pour le *Ranibizumab* (Protocole ITT). Ce résultat est statistiquement significatif.

Le critère secondaire qui a mesuré le gain moyen de MAVC entre le premier jour de l'étude et le mois 11 était lui aussi en faveur de *Bevazicumab-vikg*, avec un gain de 11.2 lettres contre 5.8 lettres pour *Ranibizumab*.

C'est la première fois depuis 2007 qu'un traitement apporterait une efficacité clinique additionnelle par rapport au comparateur de référence : + 5,4 lettres vs *Ranibizumab*.

Ces résultats sont tout à fait surprenants compte tenu que les études CATT, GEFAL, IVAN avaient toutes conclu à la non infériorité du *Bevazicumab* vs Lucentis[®] sans constater de différence d'efficacité entre les traitements. Néanmoins, dans ces études les protocoles d'administration étaient différents et il y a peut-être des différences de formulation entre l'Avastin[®] reconditionné et le *Bevacizumab-vikg*.

Il convient également de prendre du recul par rapport à ces résultats compte tenu du relatif faible effectif étudié (228 patients) et du fait qu'une seule étude de phase III ait été conduite.

Concernant le **profil de tolérance**, il est **comparable** entre les deux traitements. Seul un effet indésirable oculaire grave a été relevé, il s'agit d'une inflammation intra oculaire. Cet effet doit être particulièrement surveillé car il s'agit du même type d'effet indésirable connu avec le *Brolucizumab* ou l'*Abicipar Pegol*. Cet effet indésirable n'a pas été relevé dans l'étude dédiée à la tolérance, Norse 3, menée sur 197 patients. Les ratios de survenu de cet effet indésirable oculaire grave étant parfois peu fréquent (par exemple de 1 sur 1000 avec Beovu®), il faudra analyser ce traitement sur un plus large panel que dans ces études cliniques dont les effectifs ne sont pas dimensionnés pour les détecter.

Bevacizumab-vikg est en **cours d'instruction auprès de la FDA** et toujours selon le laboratoire, un entretien préalable à la soumission de dossier est planifié avec le **CHMP** pour enclencher le processus d'enregistrement en Europe.

Il est à noter que le *Bevacizumab-vikg*, Lytenava® n'a pas le statut de biosimilaire mais doit être considéré comme une spécialité à part entière avec la protection brevetaire associée. Outlook Therapeutics a dévoilé que le produit serait disponible en **seringue préremplie**, développée spécialement pour l'administration de *Bevacizumab-vikg*.

Enfin, le laboratoire **Rotterdam Biologics** NV serait en cours de développement, en ophtalmologie, d'une autre spécialité ayant pour principe actif le *Bevacizumab*. Un nom commercial a été déposé : **I PIQUE®**. Le 11 Novembre 2021, l'EMA a refusé l'Autorisation de Mise sur le Marché de la spécialité I Pique®, car les données qui composaient le dossier n'étaient pas spécifiques au *Bevacizumab* développé par Rotterdam Biologics.

Synthèse des traitements actuels ou en cours de développement

Voici une synthèse des différentes spécialités commercialisées ou en cours de développement :

Dénomination Commune Internationale	Nom de Spécialité (ou code de développement)	Laboratoire	Statut	Stade de développement
<i>Ranibizumab</i>	Lucentis®	Novartis	Princeps	Commercialisé
<i>Aflibercept</i>	Eylea®	Bayer	Princeps	Commercialisé
<i>Bevacizumab</i>	Avastin®	Roche	Recommandation Temporaire d'Utilisation	Commercialisé
<i>Brolucizumab</i>	Beovu®	Novartis	Princeps	En attente de soumission de nouvelles données auprès de la HAS
<i>Abicipar Pegol</i>	Rayoqta®	Allergan / Abbvie	Princeps	Retrait de la demande AMM
<i>Faricimab</i>		Roche	Princeps	Evaluation du dossier AMM / FDA & EMEA
<i>Aflibercept 8 mg</i>		Bayer	Princeps	Etude de phase III, en cours
<i>Ranibizumab - Port Delivery System</i>	Susvimo®	Roche	Princeps	Evaluation du dossier AMM / FDA & EMEA
<i>Ranibizumab</i>	Biooviz® (SB-11)	Biogen / Samsung Bioepis	Biosimilaire	AMM obtenue 08/2021
<i>Ranibizumab</i>	(FYB-201)	Teva	Biosimilaire	Evaluation du dossier AMM / FDA & EMEA
<i>Ranibizumab</i>	Xlucane®	Xbrane Biopharma / Stada / Bausch & Lomb	Biosimilaire	Etude de phase III, en cours
<i>Ranibizumab</i>	(QL-205)	Qilu Pharmaceuticals	Biosimilaire	Etude de phase III, en cours

Dénomination Commune Internationale	Nom de Spécialité (code de développement)	Laboratoire	Statut	Stade de développement
<i>Aflibercept</i>	(MYL-1701P)	Mylan	Biosimilaire	Evaluation du dossier AMM / FDA
<i>Aflibercept</i>	(SB-15)	Samsung Bioepis	Biosimilaire	Etude de phase III, en cours
<i>Aflibercept</i>	(ABP-938)	Amgen	Biosimilaire	Etude de phase III, en cours
<i>Aflibercept</i>	(FYB-203)	Formycon / BioEq	Biosimilaire	Etude de phase III, en cours
<i>Aflibercept</i>		Sandoz	Biosimilaire	Etude de phase III, non initiée
<i>Bevacizumab-vikg</i>	Lytenava® (ONS-5110)	Outlook Therapeutics	Princeps	Etude de phase III, en attente de publication
<i>Bevacizumab</i>	I-Pique®	Rotterdam Biologics IV	Biosimilaire	Rejet dossier AMM par EMEA

Conclusion

Les Dégénérescences Maculaires Liées à l'Age, toutes formes confondues, représentent la première cause de malvoyance après 50 ans dans les pays industrialisés. En France, 900.000 personnes sont atteintes de DMLA dont 300.000 atteintes de la forme exsudative (1). Une prévalence qui augmente significativement avec l'âge, mais aussi le tabagisme, l'obésité et l'hérédité (3).

La DMLA fait partie des urgences ophtalmologiques. En effet la récupération de l'acuité visuelle dépend de la rapidité du diagnostic et de la mise sous traitement. Selon la HAS, l'examen ophtalmologique complet doit être entrepris en moins de 7 jours. (3)

Les méthodes multimodales de diagnostic et de suivi sont aujourd'hui très performantes, en particulier grâce à l'arrivée de la Tomographie par Cohérence Optique. Elle permet, avec précision et reproductibilité, de caractériser la présence de fluides, de quantifier l'épaisseur de la rétine et d'obtenir une vision des structures maculaires. (3)

Avant 2007, la prise en charge de la DMLA se résumait à la rééducation basse vision, à des méthodes de prophylaxie comme l'arrêt du tabac, la perte de poids, le contrôle de la pression artérielle, à une supplémentation vitaminique selon la formulation établie par l'AREDS et à deux seuls médicaments disponibles : le *Pegaptanib* (Macugen®) et la *Vertéporfine* (Visudyne®). (3)

Aujourd'hui, le *Pegaptanib*, du fait de sa faible efficacité n'est plus reconnu par la HAS dans la stratégie thérapeutique de la DMLA, tandis que la *Vertéporfine* est devenue un traitement de seconde intention. (3) (11) (12)

L'arrivée des anti-VEGF dès 2007 a marqué un tournant dans la prise en charge de la DMLA exsudative. En effet, l'efficacité du *Ranibizumab* a été considérée, dans les études pivots, comme importante au regard de celle observée chez les patients sous injection simulées ou chez ceux traités par photothérapie dynamique sous *Vertéporfine*. Par la suite, *Aflibercept* et *Bevacizumab* se sont montrés non inférieur au *Ranibizumab* et ont obtenu le statut d'anti-VEGF de référence. Les anti-VEGF actuellement disponibles sont au nombre de trois : le *Ranibizumab* (Lucentis®), l'*Aflibercept* (Eylea®) et le *Bevacizumab* (Avastin®) (13) (14) (15).

Cependant, malgré l'arrivée de ces trois anti-VEGF, le besoin médical reste partiellement couvert tant sur le plan de l'efficacité (patients non répondeurs, répondeurs sous optimaux), que sur le plan de la durée d'action avec des injections trop fréquentes. Ces injections fréquentes couplées à la lourdeur de la procédure d'injection constituent un véritable frein à l'observance des patients ; En effet, selon le registre *Fight Retinal Blindness*, 82% des patients sont perdus de vue après onze ans de suivi.

Aujourd'hui, plus d'une dizaine de candidats médicaments sont à un stade de développement avancé dont certains en voie de commercialisation imminente.

Parmi ces médicaments, on retrouve nombre de biosimilaires de Lucentis et d'Eylea, dont le principal bénéfice serait de faire baisser le coût financier de la prise en charge de la DMLA.

Pour réduire le nombre d'injection, trois médicaments pourraient se démarquer grâce à leur durée d'action : le *Brolucizumab*, le *Faricimab* et surtout le *Ranibizumab Port Delivery System* qui promet une seule injection tous les six mois (57).

Enfin en ce qui concerne l'amélioration de l'efficacité des traitements, les résultats sont plus mitigés. Le *Brolucizumab* a montré un bénéfice sur les paramètres anatomiques mais sans amélioration de l'acuité visuelle (42), tandis que le *Bevacizumab-vikg* a montré des bénéfices significatifs sur l'acuité visuelle mais dans une étude dont l'effectif était, certes suffisant, mais relativement restreint (67).

Malgré toutes ces arrivées bienvenues sur le marché, il sera important pour les industriels de maintenir l'effort de Recherche et Développement, car le besoin médical de la DMLA reste encore et toujours partiellement couvert, sans traitement curatif pour une population des plus de 50 ans dont la démographie est en pleine progression.

Il est déjà permis d'espérer, puisque trois molécules en développement précoce pourraient changer le paradigme de la DMLA exsudative. La molécule ADV-322 actuellement en phase I, qui avec une seule injection d'un vecteur de thérapie génique, promet de résoudre la DMLA par une autoproductio n continue d'*Aflibercept*. Le RGX-314, molécule en phase IIa est une autre thérapie génique qui permet aux cellules de produire leur propre anti-VEGF. Enfin le KSI-301 qui est un anticorps anti-VEGF couplé à un macropolymère permettant d'augmenter la demi-vie intravitréenne de façon très significative. Les résultats de la phase IIb sont très encourageants avec 80% de patients nécessitant moins de deux injections par an.

Références

1. *Augood CA, et al. Prevalence of age related maculopathy in older Europeans: The European Eye Study (Eureye). Arch Ophthalmol 2006; 124:529-35.*
2. *Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), S.Y. Cohen, E. Souied, Rétine, Edition Lavoisier, 2014.*
3. *HAS. Recommandation de bonne pratique. Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique. Juin 2012.*
4. *Inserm.fr. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Une perte progressive de la vision centrale. Juin 2014.*
5. *Dégénérescence maculaire liée à l'âge, S.Y. Cohen, T. Desmettre, Atlas en Ophtalmologie, Edition Elsevier, 2e édition, 2010.*
6. *Dégénérescence maculaire liée à l'âge, S.Y. Cohen, T. Desmettre, Atlas en Ophtalmologie, Edition Elsevier, août 2005.*
7. *Age-Related Eye Disease Study Research Group, The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. Control Clin Trials 1999 ; 20 : 573-600.*
8. *Royal College of Ophthalmologists. Age-related macular degeneration guidelines for management. London: RCO; 2009.*
9. *Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration : the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. JAMA. 2013 ; 309(19) : 2005-2015.*
10. *HAS. Place dans la stratégie thérapeutique de LUCENTIS, EYLEA et de leurs comparateurs cliniquement pertinents dans la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Rapport d'évaluation. Avis du 11 octobre 2017.*
11. *Résumé des Caractéristiques Produit Macugen.*
12. *Résumé des Caractéristiques Produit Visudyne.*
13. *Résumé des Caractéristiques Produit Lucentis.*
14. *Résumé des Caractéristiques Produit Eylea.*
15. *Résumé des Caractéristiques Produit Avastin.*
16. *Kodjikian L, et al. Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration : Results from the GEFAL non inferiority randomized trial. Ophthalmol 2013;120:2300-9.*

17. *Chakravarthy U, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular Age-related macular Degeneration : one year findings from the IVAN randomized trial. Ophtalmol 2012;119 :1399-411.*
18. *Berg K, et al ; Ranibizumab or Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to the Lucentis Compared to Avastin Study Treat-and-Extend Protocol : two-Year Results. Ophtalmol. 2016, 123 (1) 51-59.*
19. *Chakravarthy U, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular Age-related macular Degeneration : one year findings from the IVAN randomized trial. Ophtalmol 2012;119 :1399-411.*
20. *ANSM. Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) d'AVASTIN dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge dans sa forme néovasculaire. Protocole de suivi des patients. Septembre 2015.*
21. *HAS. Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire d'AVASTIN (Bevacizumab) dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation. 2018.*
22. *Base Thesaurimed. Consultation Août 2021.*
23. *Ameli et bases des médicaments et information tarifaire de l'assurance maladie. Consultation Août 2021.*
24. *Mansour AM, et al. Three-month outcome of ziv-aflibercept for exudative age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2016 Dec; 100(12):1629-1633.*
25. *Clinical.trial.gov : Ziv-aflibercept in Ocular Disease Requiring Anti-VEGF Injection (Zaltrap).*
26. *Rosenfeld et Al, Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration. N Engl J Med 2006; 355 :1419-1431.*
27. *Brown DM, et al. Ranibizumab versus Verteporfin photodynamic therapy for neovascular age related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. Ophthalmol 2009; 116: 57-65.*
28. *Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. Am J Ophthalmol 2010; 150: 315-24.*
29. *Heier JS, et Al, Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2012 Dec;119(12):2537-48.*
30. *Moja L, et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews;2014*
31. *Chen G, et al. Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. Retina 2015; 35 : 187-93.*

32. Solomon SD, et al. *Intravitreal Bevacizumab Versus Ranibizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration : Findings from a Cochrane Systematic Review. Ophthalmology. 2016 January ; 123: 70-77.*
33. *European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. PRAC-8. March 2021.*
33. Souied EH, et al. *Severe Ocular Inflammation Following Ranibizumab or Aflibercept Injections for Age-Related Macular Degeneration: A Retrospective Claims Database Analysis. Ophthalmic Epidemiol 2016;23:71-9.*
34. Baudin F et al. *Association of Acute Endophthalmitis With Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti-Vascular Growth Factor Agents in a Nationwide Study in France. JAMA Ophthalmology 2018.*
35. Nguyen Ngoc Chau I, et al. *Factors associated with pain during intravitreal injection procedure with anti-vascular endothelial growth factor.” BMC Ophthalmology 2016.*
36. Ho AC, et al. *Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmol. 2014 Nov;121 :2181-92.*
37. Cohen SY, et al. *Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. Am J Ophthalmol 2009;148(3):409-13.*
38. Gillies MC, et al. *Macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: A randomized clinical trial comparing ranibizumab and aflibercept (the RIVAL study). Ophthalmology 2019 and appendix.*
39. Eckert KA, et al. *A Simple Method for Estimating the Economic Cost of Productivity Loss Due to Blindness and Moderate to Severe Visual Impairment.*
40. *SFO Online, D. Denis, P. Wary.*
41. *Résumé des Caractéristiques Produit Beovu.*
42. *Dugel et al; HAWK and HARRIER : Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. . Ophthalmology. 2020;127:72-84.*
43. *Kodjikian L, et al. Place des traitements à venir dans la prise en charge actuelle de la DMLA exsudative en France. SFO Online. Mars 2021.*
44. *HAS. Avis de la commission de la Transparence Brolucizumab. Decembre 2020.*
45. *Hussain et al. Abicipar pegol for neovascular age-related macular degeneration. Expert Opin Biol Ther. 2020;20(9):999-1008.*
46. *Kunimoto et al. CEDAR and SEQUOIA Study Groups. Efficacy and Safety of Abicipar in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 52-Week Results*

- of Phase 3 Randomized Controlled Study. *Ophthalmology*. 2020;127(10):1331-44.
47. *European Medicines Agency. Retrait de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour Rayoqta (abicipar pégol). Juillet 2020.*
 48. *Media & Investor Release, FDA accepts application for Roche's faricimab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration (nAMD) and diabetic macular edema (DME), Roche, July 2021.*
 49. *Heier JS, et al. The Angiopoietin Tie pathway in retinal vascular diseases: a review. Retina-J Ret Vit Dis. 2021;41:1-19.*
 50. *Heier JS, et al. Faricimab Phase 3 Topline Results in Exudative AMD. Presented at: Angiogenesis, Exudation, and Degeneration 2021; 2021 Feb 13.*
 51. *You Q, et al, High dose high frequency Aflibercept for recalcitrant neovascular age related macular degeneration. Retina, June 2018. Vol 38-6 p1156-1165.*
 52. *Clinical.trial.gov. Study to Gather Information on Safety and Use of High Dose Aflibercept Injection Into the Eye in Patients With an Age Related Eye Disorder.*
 53. *Media & Investor release. Phase III data show Roche's Port Delivery System with ranibizumab enabled over 98% of patients to go six months between treatments for neovascular age-related macular degeneration. Roche. July 2020.*
 54. *Media & Investor release. FDA accepts application for Roche's Port Delivery System with ranibizumab (PDS) for treatment of neovascular or "wet" age-related macular degeneration (nAMD). Roche. June 2021.*
 55. *Campochiaro P, et al. Primary Analysis Results of the Phase 3 Archway Trial of the Port Delivery System With Ranibizumab for Patients With Neovascular AMD. American Society of Retina Specialists Annual Meeting; 2020 Jul 24-26.*
 56. *ClinicalTrials.gov. A Phase III Study to Evaluate the Port Delivery System With Ranibizumab Compared With Monthly Ranibizumab Injections in Participants With Wet Age-Related Macular Degeneration (Archway)*
 57. *ClinicalTrials.gov. Extension Study for the Port Delivery System With Ranibizumab (Portal)*
 58. *ANSM. le médicament Biosimilaire. consultation Août 2021.*
 59. *European Medicines Agency. Biosimilars in the EU. Information Guide for Healthcare Professionals. London, UK: European Medicines Agency; 2019. v. 2020.*
 60. *Woo SJ, et al. Efficacy and safety of a proposed ranibizumab biosimilar product vs a reference ranibizumab product for patients with neovascular age-related macular degeneration: a randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol. 2020 Nov 19. doi: 10.1001.*

61. *European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. AMM Biooviz*
62. *ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of the Biosimilar Ranibizumab FYB201 in Comparison to Lucentis in Patients With Neovascular Age-related Macular Degeneration (COLUMBUS-AMD).*
63. *ClinicalTrials.gov. Comparing the Efficacy and Safety of Biosimilar Candidate Xlucane Versus Lucentis® in Patients With nAMD (XPLORE).*
64. *The center for Biosimilar. Bausch+ Lomb secures commercialization deal for Ranibizumab. May 2020.*
65. *ClinicalTrials.gov. A Multicenter Study to Compare Efficacy and Safety of QL1205 Versus Lucentis® in Patients With Wet-AMD.*
66. *Clinicaltrials.gov. A Clinical Effectiveness Study Examining the Efficacy and Safety of ONS-5010 in Subjects With Neovascular Age-related Macular Degeneration (AMD) (NORSE 1).*
67. *Clinicaltrials.gov. A Clinical Effectiveness, Multicenter, Randomized, Double-masked, Controlled Study of the Efficacy and Safety of ONS-5010 in Subjects With Subfoveal Choroidal Neovascularization (CNV) Secondary to Age-related Macular Degeneration (NORSE 2).*
68. *Clinicaltrials.gov. A 3-month Study to Assess the Safety of ONS-5010 in Subjects With Visual Impairment Due to Retinal Disorders (NORSE 3).*

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : Graveline
Prénom : Jérémie

Titre de la thèse : Impact de l'arrivée de nouvelles thérapeutiques dans la prise en charge de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age Exsudative.

Mots-clés : DMLA, anti-VEGF, RTU, traitements d'avenir, Darpin, *Faricimab*, *Brolucizumab*, implant à libération prolongée, biosimilaires de *Ranibizumab*, biosimilaires d'*Aflibercept*, *Bevazicumab-vikg*

Résumé :

La DMLA exsudative est une pathologie oculaire dégénérative, chronique, évolutive et invalidante qui est responsable de la majorité des cécités dans les pays industrialisés (1) (2).

En 2007, l'arrivée des anti-VEGF a constitué une véritable révolution thérapeutique en transformant la DMLA exsudative qui était alors une maladie aiguë, en une maladie chronique dont les conséquences deviennent maîtrisées

Les anti-VEGF sont des traitements efficaces, mais le besoin médical reste toujours partiellement couvert : une récupération partielle de l'acuité visuelle qui décroît dans le temps, des patients non répondeurs et des injections trop fréquentes qui impactent l'observance des patients.

Aujourd'hui, plus d'une dizaine de candidats médicaments sont à un stade de développement avancé dont certains en voie de commercialisation imminente.

Cette thèse sera principalement consacrée à la clinique de la DMLA exsudative, à une analyse critique des traitements actuels et à la revue de l'ensemble des candidats médicaments actuellement en phase III.

Membres du jury :

Président, Directeur & Conseiller de thèse : Professeur, Chef de Pole Biologie Pathologie Lille.

Assesseur : Dhaenens, Claire Marie, Docteur, Service Toxicologie et Génopathies Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire CHU Lille - Centre de Biologie Pathologie Génétique.

Membres extérieurs :

Kodjikian, Laurent, Professeur d'Ophtalmologie, Hospices Civils de Lyon, Rédacteur en chef SFO-online, Président du congrès LOR.

Zagame, Patrice, Docteur en Médecine.