

REVUES GÉNÉRALES

Interface vitréorétinienne

La vitréolyse enzymatique : où en est-on en 2013 ?

RÉSUMÉ : La vitréolyse enzymatique consiste à provoquer un décollement postérieur du vitré par injection intravitréenne (IVT) d'un enzyme s'attaquant aux protéines de jonction de l'interface vitréorétinienne, c'est-à-dire sans s'attaquer à la structure du vitré elle-même, donc sans liquéfaction.

Depuis plusieurs années, plusieurs études ont échoué dans cette indication, jusqu'à l'apparition de la microplasmine, renommée ensuite ocriplasmine. L'ocriplasmine permet dans un tiers des cas cette action (contre 10 % en utilisant un placebo), permettant de résoudre des situations pathologiques liées à une adhérence pathologique sans recours à la vitrectomie. Il reste cependant à préciser les indications claires de ce traitement bientôt disponible commercialement et de le comparer, en termes de résultats, complications et coûts à la vitrectomie qui est pour l'instant la référence.



→ Y. LE MER
Fondation A. de Rothschild, PARIS.

L'année 2012 marquera un tournant dans l'histoire de la vitréolyse enzymatique avec l'approbation officielle et la commercialisation imminente de l'ocriplasmine (microplasmine), première molécule agréée dans ce champ thérapeutique. Le retentissement potentiel sur les indications chirurgicales de la vitrectomie et sur les algorithmes de traitement des patients présentant une pathologie de l'interface vitréorétinienne est encore difficile à apprécier en raison de la nouveauté du produit, mais les résultats des études thérapeutiques préliminaires sont suffisamment impressionnants pour mériter cette mise au point.

Un peu d'histoire

Le concept de vitrectomie enzymatique est apparu, il y a une vingtaine d'années. Le but est de réaliser un décollement postérieur du vitré, en utilisant par injection intravitréenne (IVT) des enzymes actifs sur les protéines de l'interface vitréorétinienne, les plus importants étant la

laminine et la fibronectine, protéines de la même famille que la fibrine, avec les mêmes propriétés de colle biologique que celle-ci.

Au pôle postérieur, il y a seulement une densification du cortex vitréen dont la liaison se fait par ces protéines avec la surface de la membrane limitante interne. En périphérie, en revanche, les fibres du vitré rentrent dans la limitante interne et il n'est pas possible de séparer, chimiquement ou mécaniquement, le vitré de la rétine au niveau de la base du vitré.

Si les premiers traitements visaient à essayer d'éclaircir un vitré hémorragique, on s'est vite rendu compte que la vraie cible potentiellement intéressante n'était pas de provoquer une liquéfaction du vitré, mais seulement son décollement, et les seuls candidats étaient les enzymes fibrinolytiques, actifs sur la fibrine, la laminine et la fibronectine, sans être toxiques jusqu'à certaines concentrations pour les autres protéines de la rétine.

La première étude animale a été publiée en 1993, permettant de provoquer chez le lapin un décollement du vitré en utilisant de la plasmine [1]. Cet enzyme a une action directe sur la fibrine, la fibronectine et la laminine, sans toxicité retrouvée aux doses utilisées. Les auteurs, spécialisés en chirurgie rétinovitréenne pédiatrique, cherchaient un adjuvant à la vitrectomie chez l'enfant au cours de laquelle l'induction d'un décollement du vitré est particulièrement difficile en raison des adhérences majeures lors des premières années de la vie. Ce premier succès arriva bientôt à une impasse du fait de l'impossibilité de synthétiser la plasmine – forcément d'origine humaine, et donc inutilisable en pratique du fait de l'apparition simultanée de l'épidémie de VIH et du risque de transmission d'autres agents infectieux comme le prion connu un peu plus tard. Il restait deux solutions : l'utilisation de plasmine autologue ou, de façon indirecte, celle de l'activateur tissulaire du plasminogène, produit de façon recombinante par génie génétique (r-TPA).

1. Le r-TPA

Le r-TPA a l'avantage de ne pas être d'origine humaine et a l'inconvénient de ne pas agir directement sur la fibrine. Il transforme le plasminogène inactif en plasmine et, en plus d'une faible action fibrinolytique intrinsèque, devient un fibrinolytique puissant par voie générale quand existe une grande quantité de plasminogène circulant. Pour cette raison, c'est le produit de référence dans le traitement de l'accident vasculaire ischémique et de l'infarctus du myocarde en phase aiguë, ayant probablement contribué à sauver des milliers de vies. Cependant, en ophtalmologie, son action a été un échec malgré des premières publications encourageantes [2], tant sur le plan expérimental (**fig. 1A et 1B**) que sur le plan clinique [3]. Parmi les raisons de cet échec, on peut retenir la présence de plasminogène en quantité insuffisante dans le vitré, et la meilleure

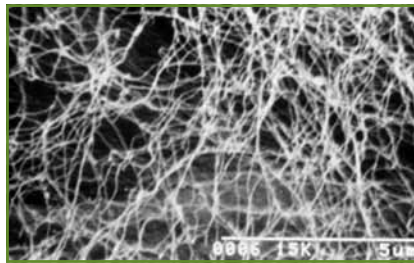


FIG. 1A : Cortex vitréen résiduel, une heure après l'injection de sérum physiologique dans l'œil d'un lapin.

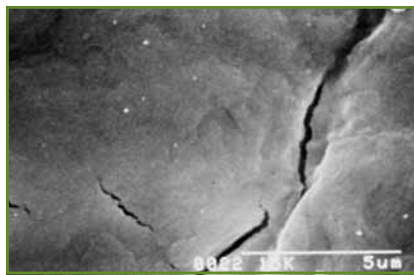


FIG. 1B : Limite interne de lapin à nu une heure après l'injection intravitréenne de 50 µg de r-TPA.

connaissance des risques de toxicité du r-TPA, largement utilisé par ailleurs dans le traitement des hématomes sous-rétiniens de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

2. La microplasmine

Les tentatives de trouver un moyen simple de purification, de quantification et de concentration de la plasmine autologue se poursuivaient dans le même temps, demandant initialement deux jours entre le prélèvement sanguin du patient et la chirurgie utilisant la plasmine autologue concentrée, sans avancée significative, jusqu'à la découverte en 2002 de la possibilité d'obtenir sous forme recombinante la microplasmine, fraction active de la plasmine [4]. D'abord utilisée par voie générale dans le traitement des infarctus cérébraux, la microplasmine a été ensuite testée chez l'animal pour provoquer un décollement postérieur du vitré, permettant de déterminer les concentrations utiles [5]. Se sont ensuite enchaînés les essais thérapeutiques de phase I et II, puis de

phase III, au niveau international, permettant d'arriver à la phase actuelle de précommercialisation imminente.

Les résultats des études thérapeutiques

L'étude la plus récente, publiée en août 2012 [6], est un essai thérapeutique de phase III, multicentrique, randomisé et en double-insu, comparant deux groupes de patients présentant une pathologie de l'interface vitréo-rétinienne symptomatique : un groupe de 464 patients recevant une IVT de 125 mg d'ocriplasmine, un second groupe témoin de 188 patients recevant une IVT de sérum physiologique.

Le critère principal était la comparaison du taux de patients montrant en OCT (pour *Optical Coherent Tomography*) une résolution de la traction vitréomaculaire à 28 jours dans les deux groupes.

Les critères secondaires étaient :

- les taux respectifs de décollement postérieur du vitré (DPV) en échographie dans les deux groupes ;
- la nécessité d'une vitrectomie ;
- le taux de fermeture des trous maculaires ;
- une amélioration visuelle de plus de trois lignes ETDRS sans vitrectomie ;
- les modifications de l'acuité visuelle à six mois ;
- les scores sur les questionnaires de qualité de vie VFQ-25 à six mois.

Les patients inclus devaient avoir, sur un œil indemne d'autres pathologies, une traction vitréomaculaire symptomatique, visible en OCT à l'intérieur d'une zone de 6 mm centrée sur la fovéa (et un vitré détaché de la macula au-delà), une acuité inférieure à 20/25 sur cet œil, sans myopie de plus de 8 dioptries. Les trous maculaires devaient avoir un diamètre inférieur à 400 µ.

Les résultats montraient des taux de disparition de l'adhérence vitréo-

REVUES GÉNÉRALES

Interface vitréorétinienne

maculaire, d'apparition de DPV, de fermeture des trous maculaires, de gain d'acuité visuelle, d'absence de nécessité d'une vitrectomie statistiquement meilleure dans le groupe traité par ocriplasmine que dans le groupe traité par IVT de sérum physiologique. Par exemple, le taux de fermeture non chirurgical des trous maculaires de moins de 400 μ était de 40 % dans le groupe recevant de l'ocriplasmine contre 10 % dans le groupe témoin. Les effets secondaires restaient limités avec plus de douleurs à l'injection et plus de perception de corps flottants dans le groupe ocriplasmine, un taux identiques de déchirures dans les deux groupes pour les cas où une vitrectomie

était devenue nécessaire et deux déchirures rétinienne sans vitrectomie dans le groupe traité par ocriplasmine. À six mois, il ne semblait pas y avoir de différence en termes de progression de cataracte dans les deux groupes.

Ces résultats, confirmant ceux des études de phase I et II, ont permis l'obtention de l'approbation de l'utilisation de l'ocriplasmine par la *Food and Drug Administration* (FDA), en octobre 2012, pour une disponibilité sur le marché américain, attendue en janvier 2013. L'autorisation équivalente de l'Agence européenne du médicament devrait probablement suivre de quelques mois.

Des questions demeurent ouvertes

La cible thérapeutique reste partiellement floue : s'il n'y a pas de problèmes de définition pour un trou maculaire, la notion d'adhérence vitréomaculaire nécessite quelques précisions, car tout décollement spontané du vitré passe par une phase de séparation de la hyaloïde postérieure à distance de la macula, cette dernière zone étant physiologiquement la dernière "libérée" par le vitré (**fig. 2, 3, 4 et 5**). La définition de ce qui est réellement pathologique (**fig. 6**) et donc nécessitant un traitement reste encore à être donnée sous peine de traiter par IVT des situations physiologiques ou avec des chances

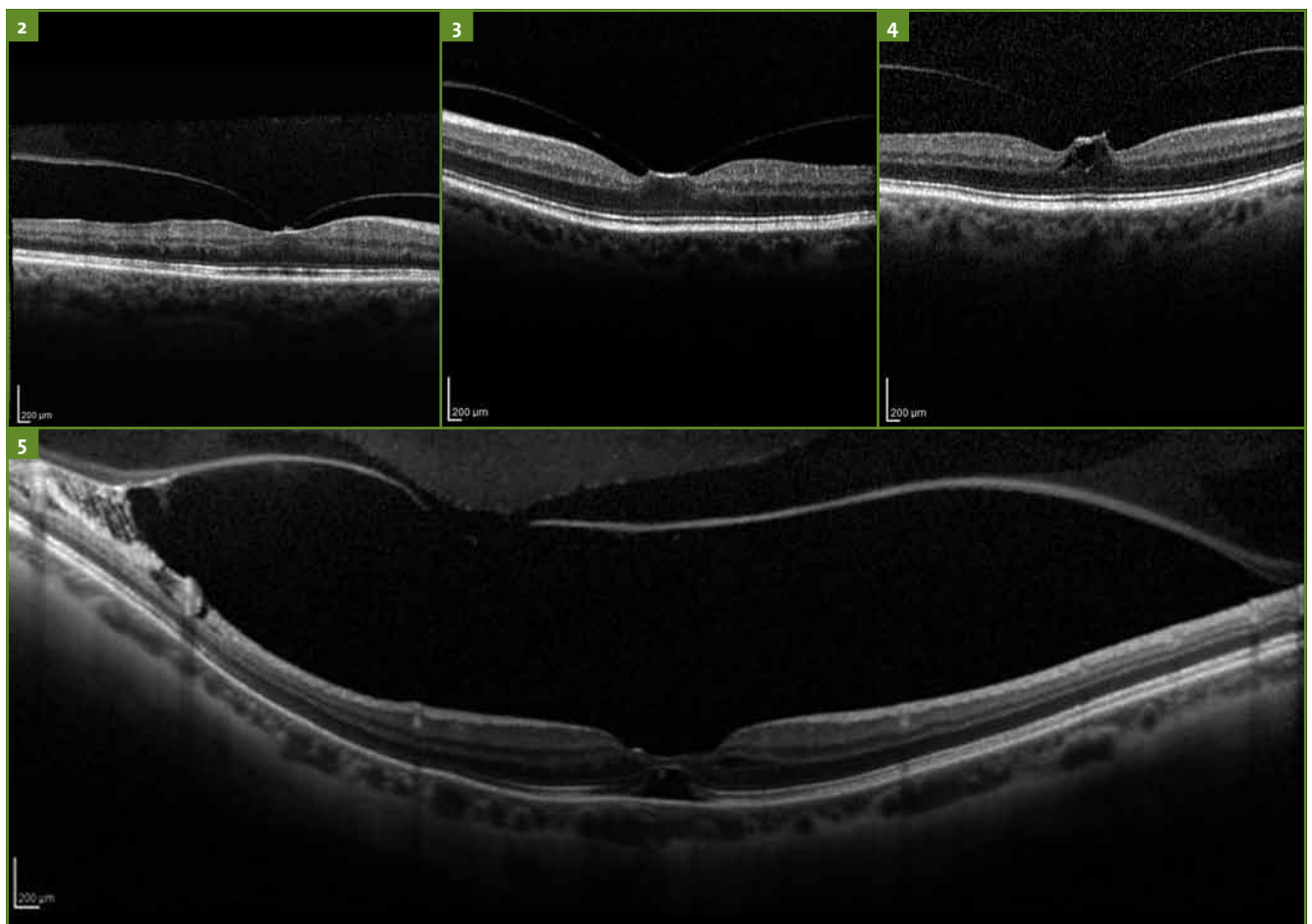


FIG. 2, 3, 4 ET 5 : Évolution reconstituée d'un DPV : adhérence localisée (2), provoquant une traction fovéolaire (3), qui augmente avec le temps (4) avant la séparation spontanée (5).

POINTS FORTS

- ➔ La vitréolyse enzymatique vise à provoquer un décollement postérieur du vitré par lyse enzymatique de l'interface vitréorétinienne sans toxicité pour la rétine.
- ➔ L'ocriplasmine, bientôt commercialisée, atteint ce but par voie d'injection intravitréenne dans 30 % des cas, permettant par exemple de fermer 40 % des trous maculaires idiopathiques de petite taille sans vitrectomie ni tamponnement.
- ➔ La place de ce traitement, concurrent donc de la vitrectomie, reste à être précisée, la frontière entre l'adhérence vitréomaculaire normale et pathologique demeurant parfois indécise.

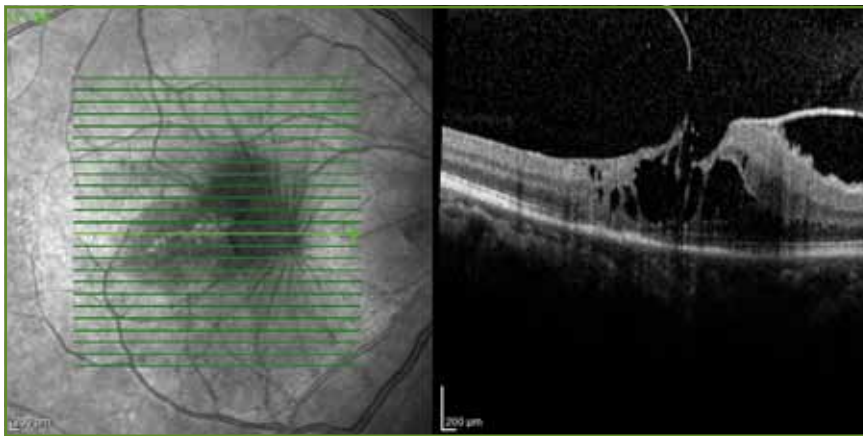


FIG. 6 : Traction pathologique, probablement sans aucune chance de résolution spontanée.

très importantes de résolution spontanée dans des délais peut-être supérieurs aux six mois observés dans l'étude.

Les effets à plus long terme de l'ocriplasmine, notamment sur la cataracte, méritent d'être plus étudiés. En effet, un des buts recherchés par ce traitement est d'éviter la vitrectomie, ce qui se conçoit si on peut démontrer quel en est l'avantage. À l'exception des trous maculaires dont le traitement par vitrectomie nécessite encore pour l'instant un tamponnement, la chirurgie dans les indications revendiquées par la vitréolyse enzymatique est un geste simple, réalisé en ambulatoire sous anesthésie locale, avec un coût moyen en Europe de 615 € et des complications

en taux identiques à celles relevées avec l'ocriplasmine à l'exception de la cataracte. La rareté des cas pathologiques pour l'instant opérés ne pose pas de problème d'accès aux soins, sans longues listes d'attente, qui serait un argument pour la simplicité représentée par un traitement médical par injection intravitréenne.

Enfin, le mécanisme d'action de l'ocriplasmine reste à être précisé. La fréquence des corps flottants constatée, le délai entre l'injection et le DPV peuvent faire mettre en doute l'action enzymatique purement sur l'interface vitréorétinienne et poser la question d'une liquéfaction associée du vitré favorisant le DPV de façon mécanique. Si ceci n'est

pas important pour la majorité des cas simples, cela pourrait être un facteur limitant des indications dans les cas particulièrement difficiles d'adhérences vitréomaculaires les plus pathologiques comme rencontrées chez les myopes forts et les enfants exclus de l'étude initiale.

Conclusion

La vitréolyse enzymatique va enfin sortir de l'utopie pour devenir une réalité dans quelques mois. Sa place dans l'arsenal ophtalmologique va devoir être précisée et les stratégies thérapeutiques affinées. Si 30 % des vitrés peuvent être séparés enzymatiquement de la macula, la répétition des injections améliorera-t-elle les performances ? Enfin, quelles sont les conditions pathologiques dans lesquelles elle présentera des rapports bénéfice/risque et coût/efficacité acceptables pour notre société ?

Bibliographie

1. VERSTRAETEN TC, CHAPMAN C, HARTZER M *et al.* Pharmacologic induction of posterior vitreous detachment in the rabbit. *Arch Ophthalmol*, 1993;111:849-854.
2. HESSE L, CHOFFLET J, KROLL P. Tissue plasminogen activator as a biochemical adjuvant in vitrectomy for proliferative diabetic vitreoretinopathy. *Ger J Ophthalmol*, 1995;4:323-327.
3. LE MER Y, KOROBELNIK JF, MOREL C *et al.* TPA-assisted vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy: results of a double-masked, multicenter trial. *Retina*, 1999;19:378-382.
4. TURNER RB, LIU L, SAZONOVA IY *et al.* Structural elements that govern the substrate specificity of the clot-dissolving enzyme plasmin. *J Biol Chem*, 2002;277:33068-33074.
5. GANDORFER A, ROHLEDER M, SETHI C *et al.* Posterior vitreous detachment induced by microplasmin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004;45:641-647.
6. STALMANS P, BENZ MS, GANDORFER A *et al.* Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. MIVI-TRUST Study Group. *N Engl J Med*, 2012;367:606-615.

L'auteur déclare être consultant pour les laboratoires Alcon.