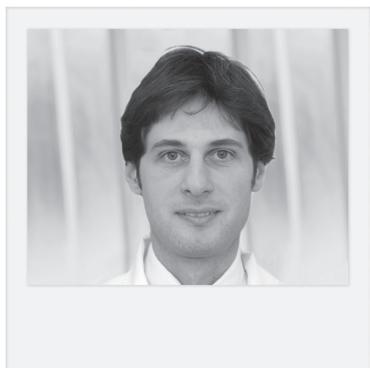


# DMLA : les thérapeutiques émergentes : stéroïdes, anti-C<sub>3</sub>, anti-PDGF

**RÉSUMÉ :** La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une affection multifactorielle dont la composante inflammatoire est aujourd'hui bien établie. En raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, les inserts à base de dexaméthasone ou d'acétonide de fluocinolone sont considérés comme des options possibles pour le traitement de la DMLA exsudative, seuls ou en combinaison aux anticorps anti-VEGF.

À l'instar de nombreuses maladies à composante inflammatoire, le dysfonctionnement de la voie alterne du complément est une pièce maîtresse de la physiopathologie de la DMLA exsudative. POT-4 est un puissant inhibiteur du facteur du complément C<sub>3</sub> activé (ou C<sub>3a</sub>), et représente un espoir potentiellement très prometteur dans la DMLA exsudative. Les premières données disponibles montrent une bonne tolérance du produit.

Enfin, une étude de phase III associant anti-VEGF et anti-PDGF est actuellement en cours aux États-Unis et en France. Les premiers résultats de cette étude pourraient être présentés dès 2016.



→ G. QUERQUES, V. CAPUANO,  
O. SEMOUN, É.H. SOUIED  
Service d'Ophtalmologie,  
Centre hospitalier intercommunal  
de Créteil. Université Paris-Est,  
CRÉTEIL.

**L**a dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une affection multifactorielle qui, dans sa forme exsudative, implique une néovascularisation choroïdienne, une diffusion vasculaire et une inflammation.

## Les thérapeutiques émergentes

### 1. Les stéroïdes

Les stéroïdes ont été largement utilisés, depuis les années 50, dans le traitement des maladies rétinienne, en raison de leurs propriétés antiangiogéniques, anti-œdémateuses et anti-inflammatoires [1].

Les présentations galéniques ont progressivement évoluées, et permettent d'atteindre aujourd'hui une plus longue durée d'action pharmacolo-

gique, ce qui diminue la fréquence d'administration, avec et des effets secondaires moindres. Sur la base de nombreuses publications scientifiques, la meilleure voie d'administration des stéroïdes pour le traitement des maladies de la rétine semble être la voie intravitréenne, avec l'utilisation d'un implant à base de stéroïdes, seul produit ayant à ce jour l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Les principaux effets des stéroïdes sur la rétine sont la stabilisation de la barrière hématorétinienne, la réduction de l'exsudation et la régulation à la baisse des stimuli inflammatoires. Toutefois, les mécanismes précis d'action demeurent inconnus [2]. Cette régulation anti-inflammatoire module l'expression du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF), et induit l'expression de facteurs anti-inflammatoires tels que le facteur de croissance plaquettaire (PDGF).

# REVUES GÉNÉRALES

## DMLA

En raison d'une action anti-inflammatoire potentiellement plus puissante, la dexaméthasone et l'acétonide de fluocinolone ont évalué seuls ou en association aux anti-VEGF, et sont considérés comme des options prometteuses dans l'arsenal thérapeutique émergent de différentes maladies rétinienues, y compris la DMLA exsudative.

Ainsi, plusieurs auteurs ont décrit la *triple therapy* (TT), traditionnellement constituée d'une procédure vaso-occlusive (thérapie photodynamique [PDT]), d'un agent anti-VEGF et d'un stéroïde. Des études récentes ont montré que la TT (bevacizumab + implant de dexaméthasone + PDT demi-fluence) pouvait réduire le nombre total d'injections d'anti-VEGF nécessaires, et pouvait stabiliser la vision chez les patients ne répondant pas aux monothérapies anti-VEGF [3].

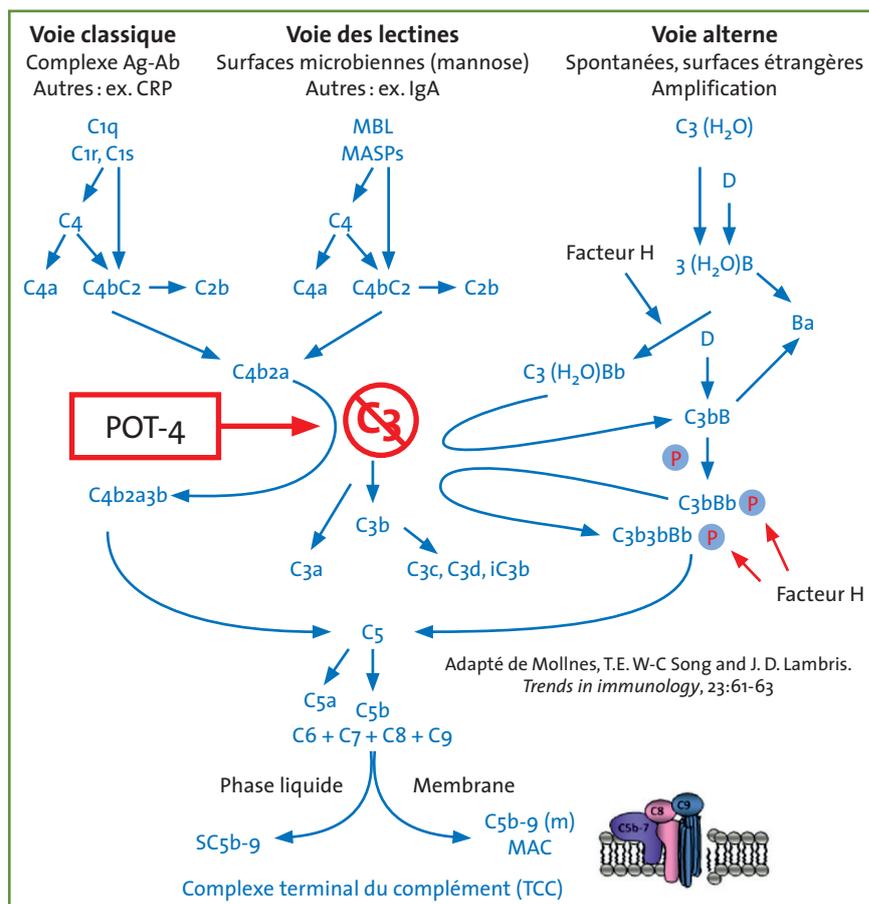
Une étude randomisée contrôlée a évalué l'utilisation de l'implant de dexaméthasone (Ozurdex® Allergan, Irvine, CA, États-Unis) en association avec le ranibizumab (Lucentis®, Genentech Inc., San Francisco, CA, États-Unis et Novartis AG, Bâle, Suisse) chez les patients atteints de DMLA néovasculaire. Les auteurs concluaient que l'implant retardait ou réduisait le nombre total d'injections de ranibizumab [4].

L'acétonide de fluocinolone est un corticostéroïde synthétique avec une activité similaire à la dexaméthasone. Sa solubilité en milieu aqueuse est différente de dexaméthasone, ce qui pourrait permettre une libération plus prolongée de la molécule. L'insert Iluvien® (Alimera Sciences, Alpharetta, GA, États-Unis) est actuellement en phase II des essais cliniques pour le traitement de la DMLA sèche, et dans plusieurs études comparant 0,2 mg et 0,5 mg d'acétonide de fluocinolone en insert intravitréen au ranibizumab dans la DMLA néovasculaire (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00605423).

## 2. Les anti-C3

Comme dans de nombreuses maladies à composante inflammatoire, la DMLA est favorisée par l'action dérégulée de la voie alterne du système du complément [5]. Le rôle de la voie du complément dans la pathogénie de la DMLA est désormais bien décrit [6]. Schématiquement, chacune des trois voies du complément (alterne, lectine et classique) est l'activation de la molécule C3, et ainsi l'initiation des réactions proinflammatoires amplifiées (**fig. 1**). La clé de cette amplification repose sur le clivage protéolytique de la

molécule C3 en C3a et C3b grâce à la C3 convertase, clivant toujours plus de C3. L'inhibition du complément est maintenant considérée comme une approche thérapeutique très prometteuse dans le traitement de la DMLA. POT-4 est un inhibiteur puissant de l'activation du C3. Une étude clinique de phase I a été conçue pour évaluer l'innocuité et la tolérance des injections intravitréennes de POT-4 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00473928). Les premiers résultats cliniques, paracliniques et biologiques sont plutôt rassurants : aucun effet indésirable grave ni inflammation intra-oculaire n'ont été rapportés. Cependant,



**FIG. 1 :** Schéma des trois voies du complément (alterne, lectine et classique). La clé de l'amplification est le fait que C3 est activé par voie protéolytique en C3b et C3a, et forme une nouvelle molécule, la C3 convertase qui clive encore plus de C3. POT-4 est un peptide cyclique de 13 aminoacides, qui interfère avec le clivage du C3 en bloquant la protéolyse par la C3 convertase. Une étude clinique de phase I a été conçue pour évaluer l'innocuité et la tolérance des injections intravitréennes de POT-4 (Reproduit de Complement in inflammatory tissue damage and disease. Tom E Mollnes, Wen-Chao Song, John D Lambris. 2002.23, 61-4. Copyright [2014], avec la permission d'Elsevier).

l'amélioration de l'acuité visuelle n'est pas considérée comme significative, bien qu'il n'y ait pas de perte de la vision associée [7].

### 3. Les anti-PDGF

Les agents qui bloquent l'activité du facteur de croissance plaquettaire (PDGF) offrent également un nouveau front dans la bataille contre la DMLA dans sa forme exsudative.

#### Les anti-VEGF : une possible alimentation des effets avec le temps

Bien qu'il soit incontestable que les agents anti-VEGF ont apporté des avantages considérables dans le traitement de cette affection, les études de suivi prolongé récentes indiquent que les effets de ces molécules peuvent diminuer avec le temps.

>>> L'étude SEVEN-UP [8] a analysé les résultats 7 à 8 ans après le début du traitement par ranibizumab mensuel des trois études cliniques bien connues : ANCHOR, MARINA et HORIZON. Les patients avaient tendance à montrer une amélioration significative de la vision au cours de la période initiale de 3 ou 4 mois, suivie d'un effet de plateau. L'étude a révélé qu'à long terme, un pourcentage significatif de patients a connu une baisse visuelle.

>>> L'étude SECURE [9] a également examiné les résultats à long terme du traitement par le ranibizumab. Cette étude a suivi plus de 200 patients, pendant 2 ans, traités par ranibizumab avec un protocole de traitement flexible. Dans cette étude, les patients ont également montré des améliorations visuelles dès les premiers mois, avec une tendance à la diminution sur le long terme.

Les conclusions de différentes études on fait naître des interrogations quant

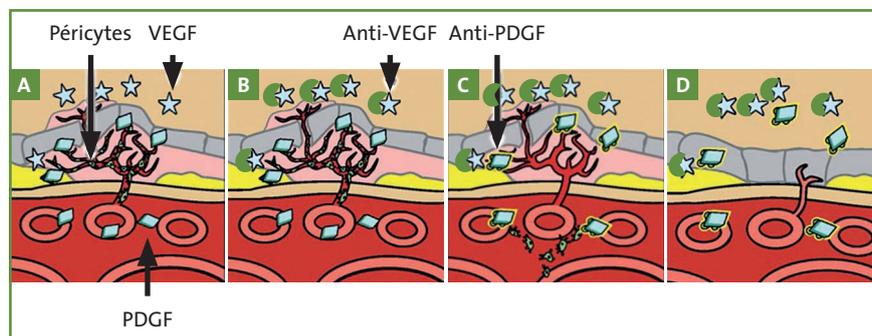
## POINTS FORTS

- ➔ L'implant de dexaméthasone en association avec le ranibizumab semble considérablement retarder ou réduire le recours aux injections répétées de ranibizumab.
- ➔ Aucune toxicité liée à POT-4 (inhibiteur du facteur C3) n'a été rapportée dans une étude de phase I.
- ➔ Les agents bloquant l'activité du facteur de croissance plaquettaire offrent un nouveau front dans la bataille contre la DMLA dans sa forme exsudative.
- ➔ Il existe un espoir raisonnable que les approches thérapeutiques combinées puissent aider à surmonter les limites de la thérapie actuelle, étendre la durée de l'effet, voire favoriser les conditions pour une régression des lésions réiniennes.

à l'atrophie liée à l'usage des anti-VEGF [10] et la résistance aux anti-VEGF [11]. La recherche actuelle se concentre sur le rôle des péricytes, qui sont des cellules de soutien du tissu néovasculaire, produisant du facteur de croissance vasculaire endothéliale, comme facteur important dans la résistance aux anti-VEGF. Le PDGF entraîne également le recrutement de péricytes. Il semble maintenant que les médicaments qui inhibent le PDGF pourraient aider à réduire la néovascularisation, en particulier lorsqu'ils sont administrés en association aux anti-VEGF (fig. 2).

#### La combinaison anti-VEGF et anti-PDGF

>>> Une étude internationale de phase II, randomisée en double insu, a comparé l'efficacité du ranibizumab seul contre le ranibizumab plus un inhibiteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes, ou Fovista® (Ophthotech Corporation, Princeton, NJ, États-Unis) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02214628). Les patients recevant l'association ont présenté des réponses cliniques statistiquement significatives par rapport à ceux recevant le ranibizumab seul. Ainsi, le gain moyen était



**FIG. 2.** Schéma du mécanisme d'action du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) et du facteur de croissance plaquettaire (PDGF) dans le cadre d'une néovascularisation choroiïdienne. Lors de la croissance des néovaisseaux, l'expression du PDGF dans le tissu endothélial néovasculaire augmente. Le PDGF accélère le recrutement et la maturation des péricytes, qui envoient des signaux de survie aux cellules endothéliales néovasculaires (A). Même sous l'action des anti-VEGF, les néovaisseaux ne peuvent pas régresser (B). L'aptamer E10030 (anti-PDGF) se fixe fortement sur le PDGF- $\beta$ . Il en résulte la disparition des péricytes du tissu néovasculaire, qui devient hautement sensible au traitement par anti-VEGF (C et D). Le ciblage simultané des néovaisseaux par les anti-VEGF et des péricytes par l'anti-PDGF provoque une réduction significative du tissu néovasculaire (courtoisie de Samir Patel, www.opthotech.com).

## REVUES GÉNÉRALES

### DMLA

de 10,6 lettres dans le groupe traité par la combinaison thérapeutique, alors qu'il n'était que de 6,5 pour les lettres en monothérapie. Fovista® a été bien toléré, sans effets indésirables graves rapportés.

>>> Une étude de phase III ranibizumab/Fovista® ou sham (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01940900) est actuellement en phase d'inclusion dans plusieurs services d'ophtalmologie aux États-Unis et en Europe, y compris dans les services d'ophtalmologies de l'Hôpital intercommunal de Créteil. Les premiers résultats de cette étude pourraient être partagés dès 2016.

### Conclusion

Il existe un espoir que ces approches thérapeutiques combinées puissent aider à surmonter les limites de la thérapie actuelle, l'extension de la durée de l'effet, voire créer les conditions pour la régression de la DMLA.

### Bibliographie

1. NACHOD GR. ACTH and cortisone in ocular disease. *Journal of the American Medical Women's Association*, 1951;6:453-455.
2. SERAO V *et al.* Intravitreal Steroids for the Treatment of Retinal Diseases. Review article. *Scientific World Journal*, 2014; Article ID 989501, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/989501>.
3. AUGUSTIN AJ *et al.* Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: verteporfin PDT, bevacizumab, and dexamethasone. *Retina*, 2009;29:573-578.
4. LOEWENSTEIN A *et al.* Safety and efficacy of Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant) as adjunctive therapy to Lucentis in patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Paper Presented at: Association for Research in Vision and Ophthalmology, May 2010, Fort Lauderdale, Fla, USA.
5. QUERQUES G *et al.* Treatment of Dry Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Res*, 2014;52:107-115. doi: 10.1159/000363187
6. BRADLEY DT *et al.* Complement in age-related macular degeneration: a focus on function. *Eye*, 2011;25:683-693.
7. KAUSHAL S *et al.* Complement C3 inhibitor POT-4: Clinical Safety of Intravitreal Administration. Paper Presented at: Association for Research in Vision and Ophthalmology, May 2009, Fort Lauderdale, FL, USA.
8. ROFAGHA S *et al.* Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*, 2013;120:2292-2299. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.03.046. Epub 2013 May 3.
9. SILVA R *et al.* The SECURE study: long-term safety of ranibizumab 0.5 mg in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2013;120:130-139. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.026. Epub 2012 Sep 25.
10. GRUWALD JE *et al.* Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, 2014;121:150-161. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.015. Epub 2013 Sep 29.
11. WEBER M *et al.* Review and expert opinion in age related macular degeneration. Focus on the pathophysiology, angiogenesis and pharmacological and clinical data. *J Fr Ophthalmol*, 2014;37:566-579. doi: 10.1016/j.jfo.2014.06.001. Epub 2014 Sep 1.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.