

I JIFRO – Controverses dans le segment postérieur



S. BAILLIF
Centre Hospitalier
Universitaire de Nice,
Hôpital Pasteur 2, NICE.

IVT dans la DMLA : les 3 anti-VEGF n'ont pas la même efficacité

Il peut être difficile de conclure au fait que les 3 anti-VEGF utilisés en ophtalmologie aient une efficacité identique. Nous rappelons que l'aflibercept et le ranibizumab disposent d'une AMM dans la DMLA alors que le bevacizumab dispose d'une ATU dans cette même indication. Tout dépend de ce que recouvre le terme "efficacité" : est-ce l'acuité visuelle ? La présence de fluide en OCT ? L'affaissement d'un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) ? Le nombre d'injections intravitréennes (IVT) réalisées ?

Ce que l'on sait avec certitude est que les 3 molécules sont résolument différentes en termes de structure. L'aflibercept (115 kDa) et le bevacizumab (149 kDa), à la différence du ranibizumab (48 kDa), disposent d'un fragment se liant au VEGF mais aussi d'un fragment Fc (pour fragment cristallisable). Ce fragment est capable d'interagir avec des récepteurs situés à la surface de certaines cellules ou d'activer des cascades biologiques telle que celle du complément. Ainsi, le fragment Fc permet d'augmenter la durée de vie de la molécule par recyclage dans les endosomes, ou de la transférer d'un compartiment à l'autre (intracellulaire vers l'extracellulaire, ou intraoculaire vers la circulation systémique). Autre différence entre les 3 molécules : l'aflibercept a aussi

une activité anti-PLGF (*Placenta Growth Factor*). Le PLGF fait partie de la super famille des VEGF mais n'a que 42 % de séquence d'acides aminés communes avec le VEGF. Le PLGF se lie exclusivement au récepteur VEGFR-1 (et non au VEGFR-2) mais avec une affinité supérieure à celles du VEGF-A et B.

Ces différences entre les 3 molécules peuvent expliquer une partie de leur pharmacocinétique. Ainsi, la demi-vie dans l'œil humain de l'aflibercept, du bevacizumab et du ranibizumab est respectivement de 11, 7 et 9 jours avec une demi-vie systémique de respectivement 1-17 jours, 20 jours et 2 heures. Dans la plupart des études, le passage systémique après IVT de bevacizumab et d'aflibercept est supérieur à celui du ranibizumab. De même, le taux de VEGF libre plasmatique est souvent inchangé après IVT de ranibizumab alors qu'il est abaissé avec les deux autres anti-VEGF. Ces données ont-elles une pertinence, une conséquence en clinique ? La question est encore en suspens.

La seule manière de prouver que l'efficacité de ces 3 molécules est la même serait de disposer d'une étude clinique de haut niveau de preuve (i.e. méthodologiquement robuste) les comparant. En l'absence de cette dernière, nous ne pou-

vons que formuler des hypothèses à partir des données dont nous disposons et qui varient selon les études. Ainsi, selon l'étude VIEW, l'aflibercept aurait une efficacité supérieure à celle du ranibizumab sur l'affaissement des DEP. Dans d'autres études, le développement d'une atrophie chorioretinienne serait plus important avec l'aflibercept qu'avec le ranibizumab lors du traitement des anastomoses chorioretiniennes. Dans d'autres études encore, l'épaisseur choroïdienne serait plus réduite après IVT d'aflibercept qu'après IVT de ranibizumab suggérant une activité différente des deux molécules au niveau du tissu choroïdien.

Le mot "efficacité" est mal choisi : les 3 anti-VEGF que nous utilisons sont des molécules différentes. Il faut accepter qu'elles aient des particularités en termes d'effet biologique ou clinique. C'est même sûrement souhaitable car notre travail est alors d'associer, au mieux, chaque molécule à chaque patient en fonction des caractéristiques de chacun d'entre eux.

L'auteur a déclaré exercer des fonctions de consultant pour les laboratoires Bayer, Allergan et Novartis.