

Anticorps monoclonaux anti-VEGF en ophtalmologie

Note de lecture d'un article publié par le *New England Journal of Medicine* : CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1897-908.

Bernard Lévy

Institut des Vaisseaux et du Sang,

Hôpital Lariboisière, Paris

<bernard.levy@inserm.fr>

Dès leur apparition dans le domaine de la cancérologie, les médicaments anti-angiogéniques, et en particulier le bevacizumab, ont été utilisés par les ophtalmologistes pour traiter les anomalies de la vascularisation de la rétine liées à la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Pendant plusieurs années, l'utilisation de bevacizumab en injection intra-oculaire a été « sauvage », sans indication précisée dans l'AMM, et engageant la responsabilité des médecins qui les pratiquaient. Le ranibizumab (Lucentis®, Genentech) a été introduit un peu plus tard pour une utilisation exclusivement ophtalmologique.

Rappels

La DMLA est une maladie dégénérative de la rétine d'évolution chronique qui débute après l'âge de 50 ans ; son diagnostic est souvent fait 10 à 15 ans plus tard. La DMLA touche sélectivement la région maculaire, c'est-à-dire la zone centrale de la rétine, entraînant une perte progressive de la vision centrale. Elle laisse habituellement intacte la vision périphérique ou latérale.

On distingue deux formes évolutives de DMLA, la forme atrophique (ou « sèche ») et la forme exsudative (ou « humide »), qui ont les mêmes conséquences sur la vision mais évoluent à des vitesses différentes.

- La DMLA atrophique est de loin la plus fréquente. Cette forme évolue lentement, mais inéluctablement, vers une baisse sévère de l'acuité visuelle. Elle se caractérise par la disparition progressive des cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine.
- La DMLA exsudative est la moins fréquente. Elle se caractérise par la formation de néo-vaisseaux sous la rétine, gênant

ainsi la vision. Son évolution peut être particulièrement rapide, conduisant à une perte de la vision centrale en quelques semaines à quelques années. C'est dans cette forme de DMLA que les anti-angiogéniques ont un intérêt thérapeutique.

Le ranibizumab est un fragment d'un anticorps monoclonal dérivé du même anticorps murin humanisé que le bevacizumab. La molécule de ranibizumab est beaucoup plus petite que celle du bevacizumab et a une affinité plus grande que ce dernier pour le VEGF-A.

En raison de son antériorité et d'un coût unitaire moins élevé, le bevacizumab reste le produit le plus utilisé dans le traitement de la DMLA aux USA ; cependant, en l'absence d'essai clinique de grande échelle, la durée et les modalités du traitement restent imprécises et le produit est, le plus souvent, administré à la demande, c'est-à-dire quand les signes de prolifération vasculaire s'aggravent. Le ranibizumab a obtenu plus récemment son autorisation de mise sur le marché ; il est recommandé de l'administrer tous les mois aux patients atteints de DMLA exsudative.

Une étude randomisée vient d'être publiée dans le *NEJM*, comparant l'efficacité et la sécurité du bevacizumab et du ranibizumab administrés mensuellement ou à la demande.

Méthodes, patients et protocole

Il s'agit d'une étude de non-infériorité multicentrique à laquelle ont participé 44 centres aux États-Unis, menée en simple aveugle chez 1 208 patients ($79,9 \pm 7,7$ ans) atteints de DMLA exsudative et tirés au sort pour recevoir ranibizumab ou bevacizumab chaque mois ou à la demande, après un examen mensuel du fond d'œil.

Note de lecture

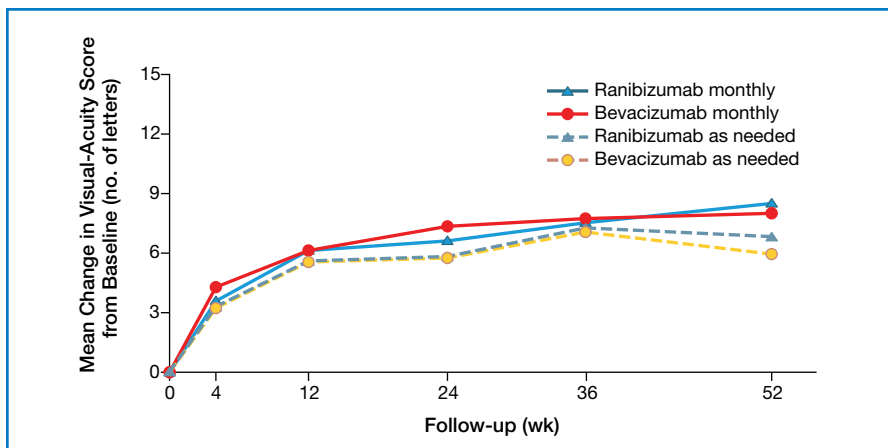


Figure 1.

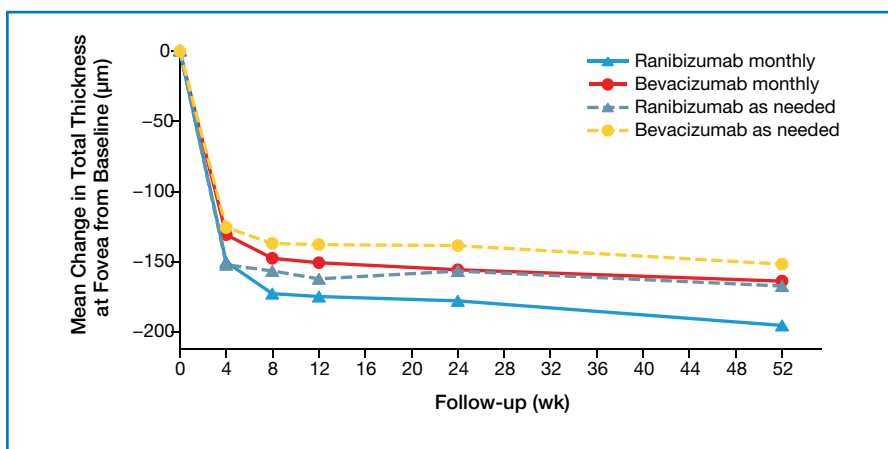


Figure 2.

Le critère principal était l'acuité visuelle évaluée après un an de traitement. Les critères d'inclusion étaient :

- un âge égal ou supérieur à 50 ans ;
- la présence dans l'un des 2 yeux (qui sera seul traité) d'une néo-vascularisation choroïde ou d'une hémorragie maculaire ou d'un œdème liés à une DMLA ;
- une acuité visuelle comprise entre 20/25 et 20/320.

Des doses de 0,50 mg de ranibizumab ou de 1,25 mg de bevacizumab ont été injectées dans le vitré des patients, soit tous les 28 jours, soit lorsque les signes cliniques s'aggravaient.

L'acuité visuelle après un an de traitement était comparée à celle mesurée à l'entrée dans le protocole. Les auteurs ont également comparé le nombre d'injections, la modification de l'épaisseur de la fovéa (zone centrale de la macula) et la dimension de la lésion œdémateuse ou hémorragique.

Résultats

Chez les 1 161 patients ayant atteint la fin de l'étude, l'acuité visuelle était améliorée dans les 4 groupes. L'essentiel de cette amélioration était obtenue au cours des

6 premiers mois et, après un an de traitement, bevacizumab et ranibizumab avaient des effets équivalents, que leur administration ait été mensuelle ou « à la demande » (figure 1).

Les deux produits ont été responsables d'une réduction substantielle de l'épaisseur de la rétine au niveau de la zone centrale de la macula dès la première injection. La réduction de l'épaisseur de la rétine était plus importante dans le groupe traité par une injection mensuelle de ranibizumab (196 µm) que celle mesurée dans les autres groupes (152 à 168 µm, Anova : p = 0,03) (figure 2).

Effets secondaires

Après un an de traitement, le nombre de patients décédés (24 au total) n'était pas différent selon le groupe auquel ils avaient été affectés. Le pourcentage de patients ayant présenté un accident thromboembolique artériel (infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel, mort vasculaire) était de 2 à 3 %, identique dans les 4 groupes de patients. Un événement thromboembolique veineux a été relevé dans 1 % des cas, sans différence significative entre les différents groupes. Enfin, l'apparition d'une hypertension artérielle a été rapportée dans 2 cas seulement, sur 1 161 patients.

Conclusion

Les deux produits, après un an d'administration mensuelle ou à la demande, ont des effets bénéfiques comparables sur l'acuité visuelle. La fragilité des populations concernées et le petit nombre d'effets secondaires sévères observés nécessitent d'autres études, portant sur des effectifs largement plus nombreux de patients pour mettre en évidence les éventuels effets spécifiques de l'administration locale de faibles doses d'anticorps anti-VEGF.

Conflits d'intérêts : aucun.

Directeur de la publication : Gilles Cahn • **Rédacteurs en chef :** Bernard Lévy, Jacques Robert
• **Comité de rédaction :** Gaël Deplanque, Joseph Gligorov, David Malka, Emmanuel Mitry
• **John Libbey Eurotext** 127, avenue de la République, 92120 Montrouge, France - Tél. : 01 46 73 06 60
• **Secrétaire de rédaction :** Fanny Biancale
4 numéros par an, Tarif France 26 € Autres tarifs : contacts@jle.com

Impression : Corlet Imprimeur SA - 14110 Condé-sur-Noireau
Revue trimestrielle (4 numéros par an). Ne peut être vendu séparément. ISSN : 1951-2252 - ISSN (en ligne) : 2105-2336. Dépôt légal : à parution.
© John Libbey Eurotext - Commission paritaire : en cours