

IORT
Pharmacologie oculaire

Pharmacologie de DMLA



Pr. Mostafa Dellale
dellalemostafa@hotmail.com

Sommaire

I. Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA)

- 1) Clinique
- 2) Facteurs de risques
- 3) Physiopathologie
- 4) Formes pathologiques de la DMLA

II. Lucentis

- 1) Indications
- 2) Posologie et mode d'administration
- 3) Contre indications
- 4) Effets indésirables
- 5) Propriétés pharmacodynamiques
- 6) Propriétés pharmacocinétiques

III. Débat Socio-économique

IV. Conclusion et perspectives

V. Références

I. Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA)

La DMLA est la principale cause de malvoyance dans les pays développés chez les patients âgés de 55 ans et plus.

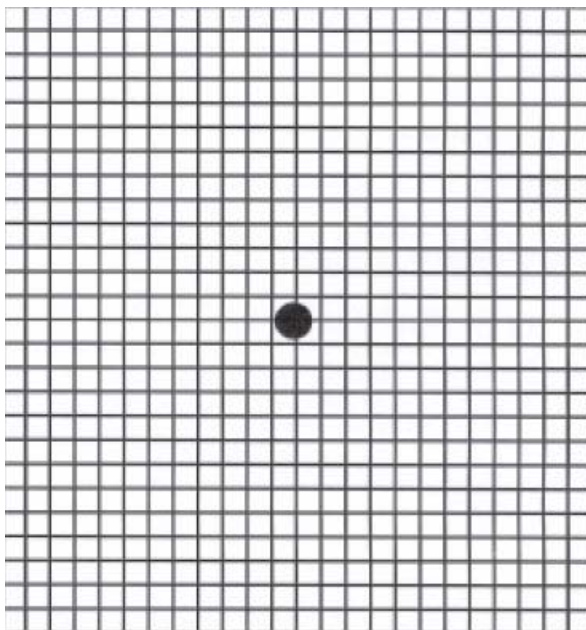
C'est une affection dégénérative de la rétine qui provoque la perte progressive de la vision centrale. La prévalence et l'incidence de cette pathologie augmentent avec le vieillissement de la population dans nos pays. On estime en France à près d'un million (sur 65 millions) le nombre de français atteint d'une DMLA.

1) Clinique

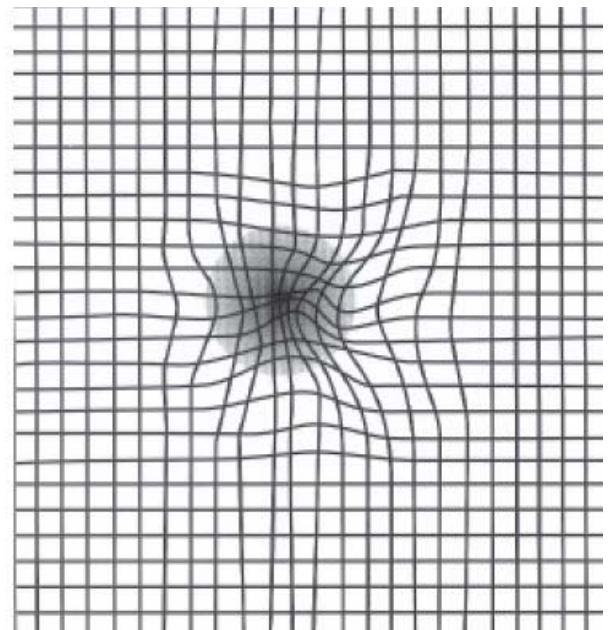
Un fond d'œil est indispensable à un dépistage précoce de la DMLA, car dans un premier temps les symptômes peuvent passer totalement inaperçus, la vision des patients n'est pas encore affectée.

Puis une gêne apparaît, les patients ont besoin de plus de lumière pour lire, ils apprécient moins bien les contrastes ou encore récupèrent difficilement suite à un éblouissement : leur acuité visuelle est diminuée.

Ces symptômes évoluent progressivement jusqu'à l'apparition d'un scotome central et/ou de métamorphopsie. La vision périphérique n'étant pas affectée, on parle alors de malvoyance, certaines activités essentielles effectuées dans un environnement connu (s'habiller, manger...) sont encore possible.



Grille d'Hamsler vue par une personne non atteinte de DMLA



Grille d'Hamsler vue par un patient atteint de DMLA

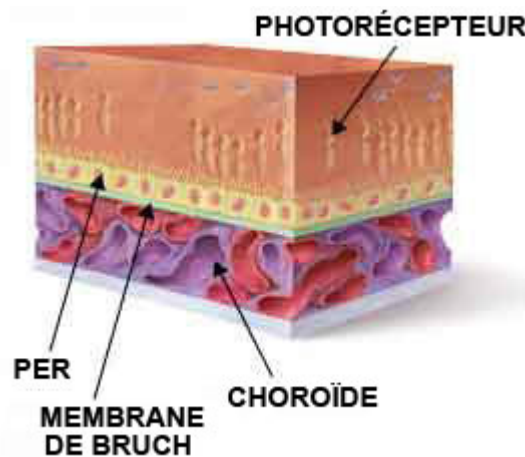
2) Facteurs de risques

Les deux facteurs de risques les plus reconnus sont l'âge et le tabac. Mais d'autres facteurs comme une exposition prolongée au soleil, une cataracte, une hypertension artérielle, la quantité de pigments dans l'iris ou des carences en vitamines et antioxydants (cf. infra l'étude AREDS) sont évoqués sans être confirmés.

Des facteurs génétiques prédisposant semblent aussi exister, ils seraient associés aux facteurs environnementaux cités ci-dessus (soleil, tabac).

3) Physiopathologie

Les lésions initiales de la DLMA se trouvent au niveau de l'épithélium pigmentaire (EP), qui est la couche de cellules la plus externe de la rétine, située antérieurement à la membrane de Bruch et postérieurement aux segments externes des photorécepteurs.

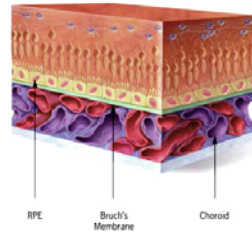


L'un des rôles principaux de l'EP est la phagocytose des disques usagés des photorécepteurs, le produit de cette dégradation se trouve dans les cellules épithéliales sous forme de granules de lipofuscine. Avec l'âge la lipofuscine s'accumule dans les cellules, c'est le point de départ de la DMLA.

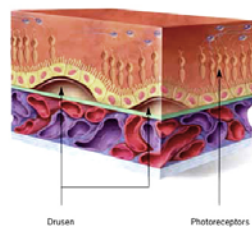
4) Formes pathologiques de la DMLA

L'accumulation de lipofuscine dans l'EP entraîne sa sortie hors de la cellule pour former des dépôts sur la membrane de Bruch : les druses.

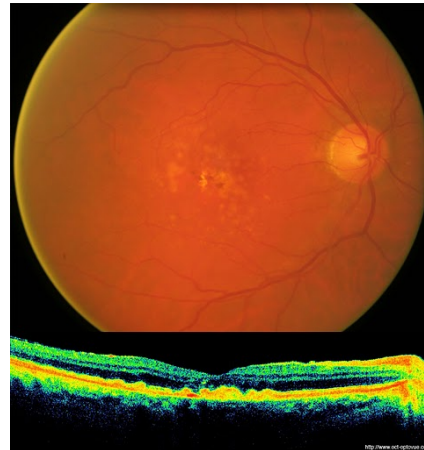
Rétine normale



Rétine avec drusens



Cross-section of the macula normal (top) and with drusen (bottom).



Le stade précoce de la DMLA consiste donc en la présence de druses miliaires pouvant se regrouper pour former des druses dit séreux dans la région maculaire. Ces druses ont peu de répercussions sur l'acuité visuelle.

Ce stade précoce peut évoluer selon deux formes :

i. Forme atrophique dite sèche

L'accumulation de lipofuscine entraîne aussi la diminution de la capacité de phagocytose de l'EP, entraînant progressivement une altération et une atrophie définitive des photorécepteurs. L'acuité visuelle diminue jusqu'à l'apparition d'un scotome central.

Souvent bilatéral, avec parfois une évolution décalée dans le temps, il n'existe actuellement aucun traitement possible de ce type de DMLA atrophique.

Coupe d'une rétine atteinte de DMLA "sèche"



ii. Forme exsudative dite humide

Enfin, l'accumulation de lipofuscine peut aussi déclencher des réactions photochimiques locales par photoactivation de la celle-ci.

Ces réactions photochimiques sont à l'origine de la formation d'espèces oxydantes, les radicaux libres oxygénés (RLO). Les RLO sont une espèce chimique qui est physiologiquement neutralisée par de nombreux systèmes antioxydant (par exemple le pigment maculaire xanthophylle ou encore la vitamine E provenant de la nutrition), cependant au cours du vieillissement l'équilibre entre RLO et systèmes antioxydant est rompu, on parle alors de stress oxydant qui peut générer des lésions cellulaires.

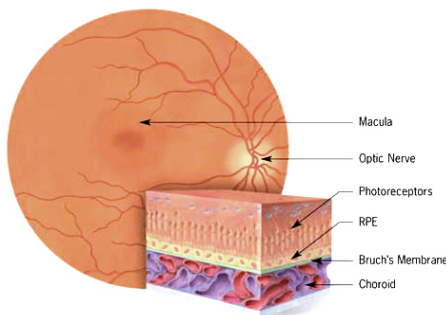
Des études scientifiques ont montrés le rôle fondamental de la présence de radicaux libres dans l'angiogénèse. La forme humide de la DMLA est caractérisée par l'apparition de néo-vaisseaux anormaux issus de la choriocapillaire qui vont traverser la membrane de Bruch et s'étendre dans la zone maculaire de l'espace sous-rétinien.

Ces néo-vaisseaux ne respectent plus la barrière hémato-rétinienne et laissent passer aisément le sérum et le sang, ceci aboutissant à :

- un soulèvement de l'épithélium pigmentaire ou du neuro-épithélium
- des hémorragies sous et pré-rétinienne
- la formation d'exsudats (dépôts jaunes dus accumulation extracellulaire de plasma et d'éléments sanguins)
- des déchirures de l'épithélium pigmentaire dans les formes les plus sévères

Les conséquences sont l'apparition d'un scotome central et de métamorphopsies.

Rétine normale



Rétine avec DMLA humide

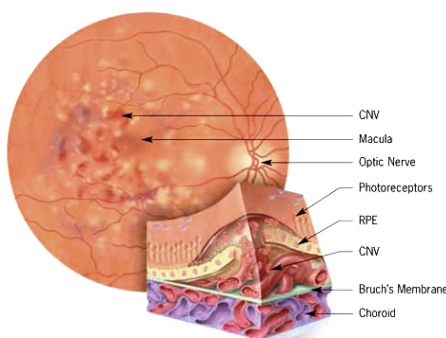
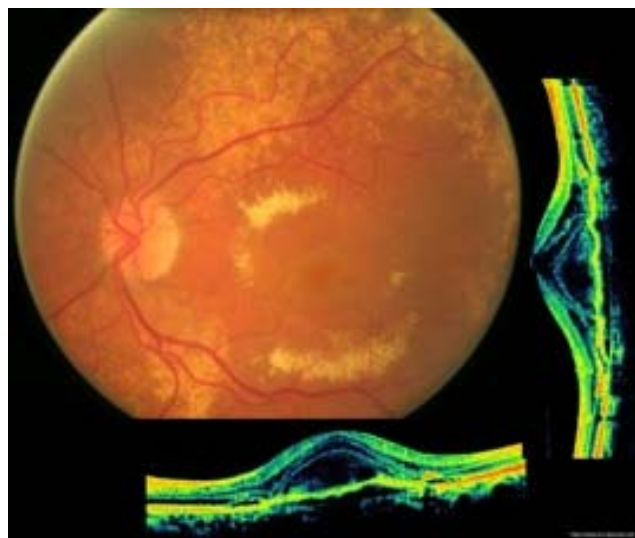


Image of retina with corresponding cross-section of the macula.



Cette forme, beaucoup plus aigüe que la précédente (évolue en quelques semaines à plusieurs mois) représente 15 à 20% des cas de DMLA et est responsable de 90% des cas de cécité légale (acuité visuelle inférieure ou égale à 1/10ème).

Nous allons nous pencher sur l'un des traitements possible de cette forme humide de la DMLA.

Au cours des dix dernières années, les traitements pour la DMLA ont beaucoup évolué. Avant l'an 2000, on traitait ces patients par photocoagulation laser direct sur la DMLA et la rétine, ce qui pouvait parfois ralentir la maladie mais aboutissait toujours à une perte d'acuité visuelle. Le traitement par photothérapie dynamique à base de vysudine a permis pour la première fois de maintenir l'acuité visuelle chez ces patients en embolisant les néo-vaisseaux de façon transitoire. L'arrivée des anti-VEGF (inhibiteurs facteur de croissance endothélial vasculaire) a été une révolution dans le monde de l'ophtalmologie, puisque pour la première fois, on a pu rendre jusqu'à 11 lignes d'acuité visuelle à des patients souffrant de DMLA humide. (Référence 2)

II. Lucentis

LUCENTIS 10 mg/ml Solution injectable Etui de 1 Flacon (+ seringue + 2 aiguilles)
de 0,23 ml

Classe thérapeutique	Ophtalmologie
Principes actifs	Ranibizumab
Statut	Médicament soumis à prescription médicale
Prix de vente TTC	1093,71 Euro
Taux de remboursement SS/INAMI	100%
Laboratoire	Novartis Europharm Ltd

1) Indication

Le Lucentis appartient à la classe des médicaments appelés anticorps monoclonaux agissant contre le VEGF. Le VEGF est une protéine dont le rôle dans l'organisme est de déclencher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse).

Il est indiqué dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et il est à l'étude pour le traitement de l'œdème maculaire secondaire à la rétinopathie diabétique (référence 3, 4 et 5).



Dans la grande majorité des cas, le ranibizumab, le principe actif du Lucentis, parvient à maintenir l'acuité visuelle et chez certains patients peut induire une régression des néo-vaisseaux débouchant à une amélioration de leur vue. (Référence 3,4 et 5)



a) Image d'un fond d'œil : hémorragies rétiniennes et sous-rétiniennes et présence de liquide intra-rétinien



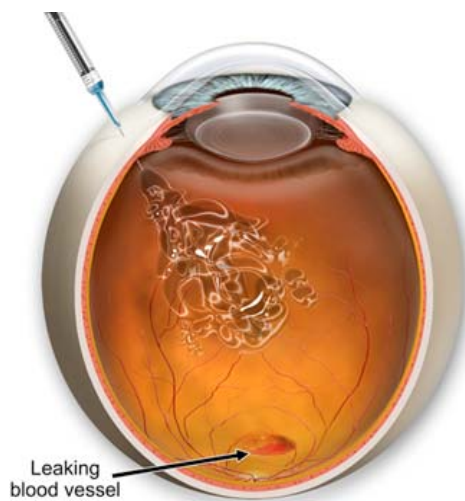
b) Image d'un OCT : néo-vaisseaux visible dans la zone fovéolaire et présence de liquide intra-rétinien entraînant le soulèvement de la macula.

(c) Robert MacLaren, Moorfields Eye Hospital

2) Posologie et mode d'administration

La dose recommandée de Lucentis de 0.5mg. Après avoir posé l'indication thérapeutique, le traitement consiste en une injection intravitréenne par mois durant 3 mois consécutifs. Ensuite un contrôle sera effectué mensuellement et la décision de réinjecter sera basée sur l'acuité visuelle ETDRS, l'OCT et le fond d'œil.

L'administration du Lucentis doit avoir lieu dans des conditions d'asepsie, c'est pourquoi il est demandé au patient de prendre un collyre antimicrobien 3 jours avant et 3 jours après l'injection et que celle-ci est réalisée dans un bloc opératoire ou dans une salle dédiée avec des conditions d'asepsie stricte. L'injection est réalisée entre 3,5 à 4mm du limbe dans la cavité vitréenne en visant le nerf optique.



Injection sur un patient à gauche et site d'injection l'intérieur du globe à droite

3) Contre indications

En cas d'hypersensibilité connue au Ranibizumab, l'injection doit être évitée. L'insuffisance cardiaque, hépatique ou le grand âge ne nécessite pas de précaution particulière.

❖ Contre indications absolue

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Patients présentant une infection oculaire ou péri-oculaire active ou suspectée.
- Patients présentant une inflammation intraoculaire active sévère.
- Lucentis ne doit pas être administré simultanément à d'autres agents anti-VEGF (systémiques ou oculaires, par exemple le Bevacizumab).

❖ Contre indications relative

Chez la femme enceinte, lors de l'allaitement et les enfants, et ce principalement par manque d'information.

4) Effets indésirables

Les événements indésirables sont listés par les systèmes d'organes et leur fréquence en utilisant la convention suivante :

1. très fréquents 1/10
2. fréquents 1/100
3. peu fréquents 1/1 000
4. rares 1/10 000
5. très rares < 1/10 000

Des études de phase III (sur 1315 patients) il ressort des effets indésirables :

Ophtalmologiques : liés à l'injection elle-même comme des endophtalmies, des décollements de rétine rhégmatoïdes, des déchirures rétinienne et des cataractes traumatiques iatrogènes ou encore des pseudo-endophtalmies, une augmentation de pression intraoculaire, une uvéite et pseudo-uvéite, des hémorragies sous-conjonctivales, une hyperhémie conjonctivale, une sensation de sécheresse oculaire, prurit, corps flottant et plus rarement une cécité transitoire ou définitive, une synéchie irido-cristalliniennes etc....

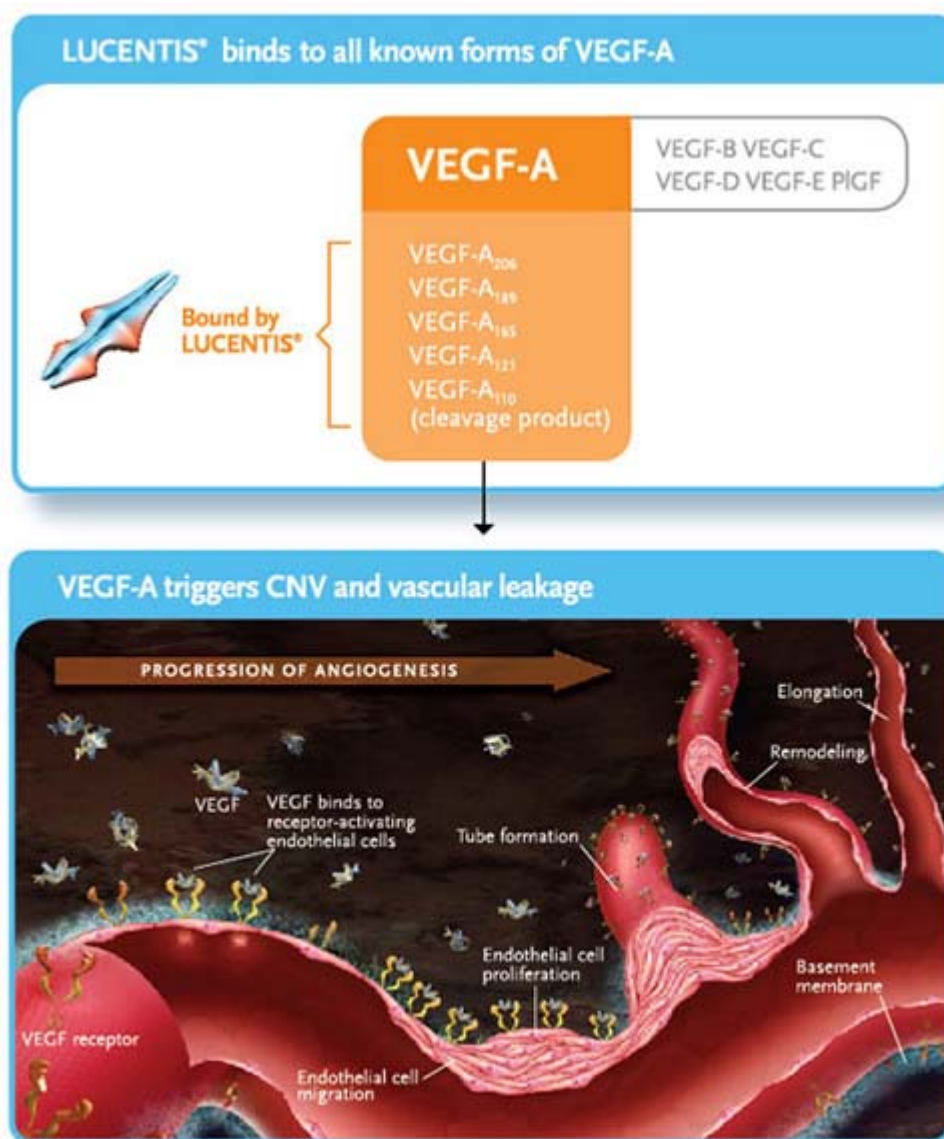
Atteintes d'autres organes, la liste exhaustive n'est pas présentée ici. Cependant les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont : les céphalées, les rhinopharyngites et des douleurs articulaires. Le risque thromboembolique a été évoqué avec l'usage du Ranibizumab mais n'a pu être démontré par rapport à des patients contrôles du même âge et du même sexe.

5) Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicament contre la néovascularisation, code ATC : S01LA04

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 (p.ex. VEGF110, VEGF121 et VEGF165), empêchant dès lors la liaison du VEGF-A à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2.

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'âge.

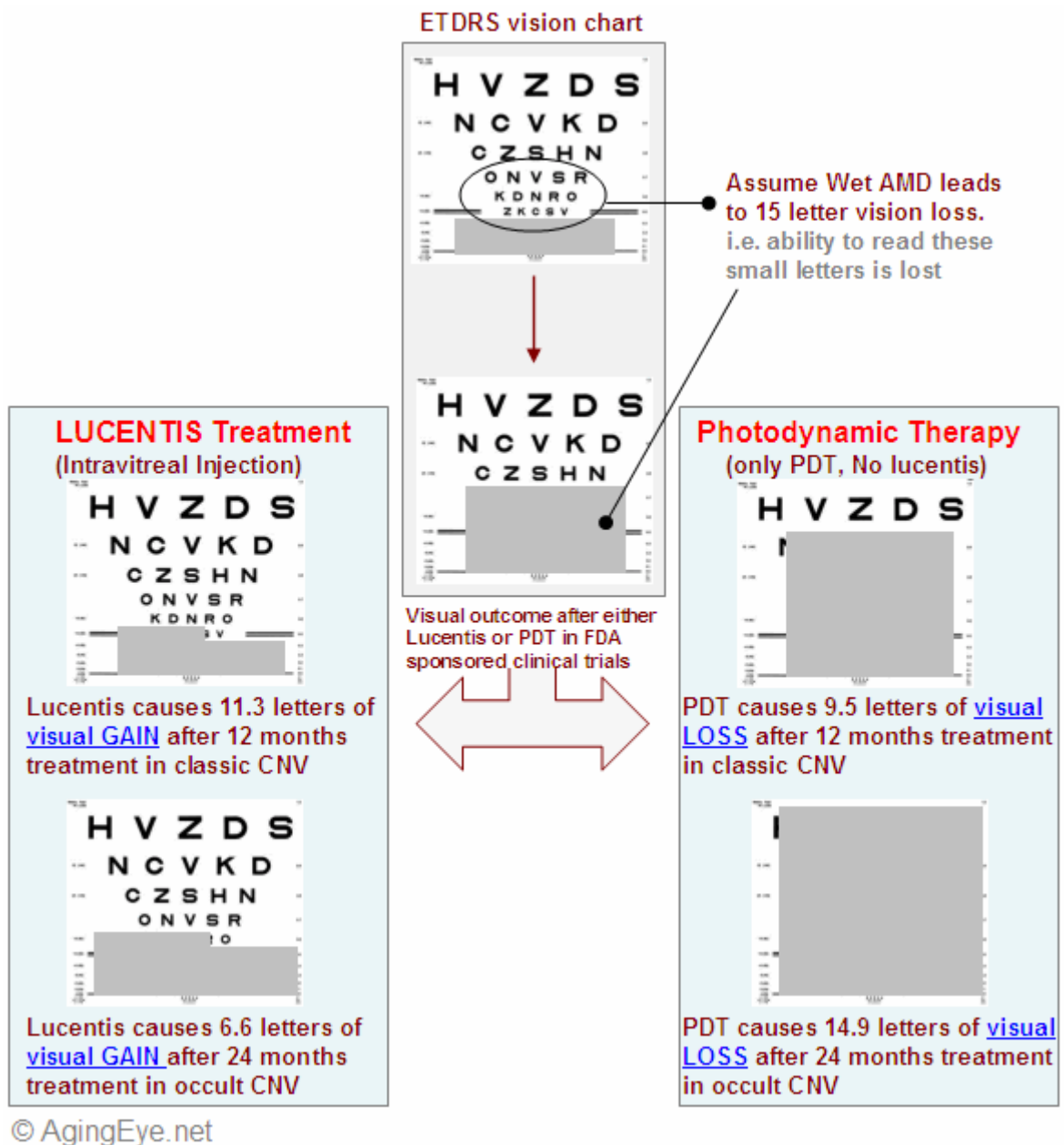


6) Propriétés pharmacocinétique

La demi-vie d'élimination vitréenne moyenne du ranibizumab est d'environ 9 jours.

Après une administration intravitréenne mensuelle de Lucentis 0,5 mg/oeil, la Cmax sérique du ranibizumab, atteinte environ 1 jour après l'administration, devrait généralement être comprise entre 0,79 et 2,90 ng/ml et la Cmin comprise entre 0,07 et 0,49 ng/ml.

Les concentrations sériques de ranibizumab devraient être environ 90 000 fois plus faible que les concentrations vitréennes de ranibizumab.



Différence de gain en acuité visuelle dans la DMLA traité par Lucentis ou par Visudyne.

VI. Débat Socio-économique

Il y a maintenant un peu plus de 5 ans, un ophtalmologiste souffrant d'une DMLA humide et d'un cancer du côlon recevait un traitement intraveineux de bevacizumab (Avastin®) et voyait son acuité visuelle augmenter.

Le coût d'une ampoule de Lucentis est de 1200 euros alors que 0.1 ML d'Avastin reviennent une fois aliquotés de façon stérile à une trentaine d'euros. Le Lucentis peut être injecté tous les mois. L'Avastin a une durée d'action plus longue et est généralement injecté tous les 3 mois.

Les deux produits agissent comme contre le VEGF. L'Avastin constitue l'anticorps entier, est donc plus gros que le Lucentis, qui est constitué d'un fragment de l'anticorps.

L'Avastin étant plus gros semblerait se maintenir plus longtemps dans la rétine, cependant le Lucentis a une affinité 100 fois plus importante.

A ce jour, seul le Lucentis a fait la preuve de son efficacité au travers de nombreuses études multicentriques randomisées à double aveugle alors que l'Avastin, bien qu'utilisé de façon massive dans les pays développés et aux USA pour les patients pauvres n'a fait l'objet que d'études pilotes, très nombreuses cependant.

Pour des raisons de sécurité et certainement pour des raisons socio-économiques, le Lucentis est le seul médicament reconnu en Belgique et en France pour le traitement de la DMLA et ce malgré toutes les informations connues sur l'Avastin.

La Food and Drug Administration aux USA a été très réticente avant de lancer une étude comparative randomisée à double aveugle entre l'Avastin et le Lucentis. Il est fort à parier que ses résultats modifieront la prise en charge de la DMLA humide. (Référence 6)

VII. Conclusion et perspectives

Le Ranibizumab, demeure à ce jour, le traitement de choix pour la DMLA humide. Son efficacité et sa relative innocuité ont été démontré au travers de très sérieuses études multicentriques randomisées ANCHOR, MARINA (références 3, 4,5). Il est le seul traitement capable de maintenir l'acuité visuelle chez pratiquement tous les patients et parfois même d'améliorer l'acuité visuelle d'une partie d'entre eux. Cependant ce traitement est lourd, puisque les patients doivent consulter leur ophtalmologiste tous les mois et que le coût du produit est de 1200 € par ampoule par injection.

Il est fort probable qu'à l'avenir, on conseillera l'utilisation d'Avastin, nettement moins onéreux pour la communauté ou que d'autres molécules comme le VEGF trap (Bayer®) à durée d'action prolongée finissent par remplacer le Lucentis

VIII. Références

- 1. Desmettre T, Cohen SY, Mordon S Thérapie photodynamique et DMLA en 2000, *Ophtalmol*, 2001; 24: 82-93
- 2. Age-Related Macular Degeneration: Etiology, Pathogenesis, and Therapeutic Strategies.
Jayakrishna Ambati, Balamurali K. Ambati et al
Survey of Ophthalmology, Volume 48, Issue 3, May-June 2003, Pages 257-293
- 3. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials.
Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P et al
Br J Ophthalmol. 2010 Jan; 94(1):2-13. Epub 2009 May
- 4. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial.
Chang TS, Bressler NM, Fine JT et al; MARINA Study Group.
Arch Ophthalmol. 2007 Nov; 125(11):1460-9.
- 5. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results.
Kaiser PK, Brown DM, Zhang K et al.
Am J Ophthalmol. 2007 Dec; 144(6):850-857. Epub 2007 Oct 22.
- 6. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: early results of a prospective double-masked, randomized clinical trial.
Subramanian ML, Ness S, Abedi G et al
Am J Ophthalmol. 2009 Dec;148(6):875-82.e1. Epub 2009 Oct 2.
- 7. Répertoire commenté des médicaments 2010
CBIP-BCFI (centre belge d'information pharmacotherapeutique)
- **Références internet**
<http://www.dmla-humide.ch/>
<http://www.lasante.net/maladies/dmla.htm>
<http://www.ranibizumab.ch/platform/content/element/2230/pictogrammes-f.pdf>
<http://oph.girmens.fr/2007/02/19/avastin-et-lucentis-dans-le-figaro/>
<http://www.google.fr/image>
<http://santecheznous.com>
<http://sante-az.aufeminin.com>
<http://www.vidal.fr>
<http://www.snof.org/maladies/dmla.html>