

DMLA, UN TRAITEMENT DE POINTE A L'HOPITAL AMERICAIN : L'AVASTIN

Qu'est que la DMLA ?

La DMLA, Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age, se traduit par une dégénérescence progressive du centre de la rétine ou macula et dans environ 20% des cas, par la prolifération de vaisseaux sanguins anormaux (néovaisseaux) ; la macula est essentielle pour l'acuité visuelle : sa région centrale ou « fovéola », possède une concentration particulièrement élevée de cellules photosensibles indispensables à la perception des couleurs et des reliefs. La DMLA mène à une perte progressive et définitive de la vision centrale : c'est la 1^{ère} cause de cécité « légale » (acuité visuelle inférieure ou égale à 1/20^e).

Prévalence

La DMLA est la première cause de malvoyance après 50 ans dans les pays industrialisés. La prévalence globale de la maladie est de 8% après 50 ans ; en France, 800 000 à 1 million de personnes seraient touchées. L'atteinte est le plus souvent bilatérale.

Facteurs de risque

Hormis l'âge, les facteurs de risques comprennent le tabagisme, des facteurs génétiques ; l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie sont probablement impliquées.

Les traitements existants

Ils concernent la forme néovasculaire de la maladie.

Le premier traitement utilisé a été la destruction des néovaisseaux par **photocoagulation au laser**.

La photothérapie dynamique (PhotoDynamic Therapy = PDT) permet une destruction plus sélective des néovaisseaux : l'injection avant irradiation laser d'un produit photosensibilisant qui se fixe électivement sur la paroi des néovaisseaux (**vertéporfine = Visudyne®**) permet de cibler ses effets cytotoxiques ; ce traitement a fait la preuve de son efficacité dans certaines formes de néovaisseaux rétro-fovéolaires. Il permet de freiner l'évolution de la maladie dans 30 à 40% des cas, en améliorant la vision dans 7% des cas environ.

Ce traitement, outre le fait qu'il donne rarement de vrais bons résultats visuels, a l'inconvénient de stimuler les sécrétions des facteurs de croissance endothéliaux vasculaires dont le « Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) », précisément impliqué dans les processus de néo vascularisation qui caractérisent le stade le plus grave de la DMLA.

Ce traitement induit également des phénomènes inflammatoires que l'on a tenté de compenser en complétant la **Thérapie Phyto-Dynamique** par la **Triamcinolone** (cortisone) en injection intra-oculaire. Ce traitement combiné a été pratiqué couramment depuis quelques années. Il présente comme risque principal le glaucome secondaire.

Les nouveaux traitements issus des recherches sur l'angiogenèse, processus de formation des vaisseaux sanguins, ont pour but d'inhiber le processus de néo-angiogenèse responsable du stade terminal de la DMLA.

Plusieurs molécules issues des recherches sur l'angiogenèse, ont été synthétisées. Ces molécules ont en commun la capacité de se lier à un facteur de croissance endothélial vasculaire (Vascular Endothelial Growth Factor), désormais connu sous le nom de **VEGF**.

Le VEGF est une protéine qui joue un rôle crucial dans l'angiogenèse. Le processus de l'angiogenèse est normalement régulé tout au long de la croissance et de la vie adulte. En stimulant la formation des vaisseaux sanguins, le VEGF intervient dans la physiologie vasculaire normale mais également dans certains états pathologiques de néo angiogenèse. La croissance incontrôlée de nouveaux vaisseaux sanguins est un facteur impliqué dans la survenue de nombreuses pathologies, dont la croissance tumorale et la DMLA.

Le premier médicament anti-VEGF synthétisé est le **MACUGEN**. C'est un simple brin d'ARN ou « aptamer » capable de se lier au VEGF. Ses effets indésirables sont minimes. Il est le seul, à ce jour, à avoir reçu l'autorisation de la Food and Drug Administration en janvier 2005, selon un protocole comportant une injection intraoculaire toutes les 6 semaines pendant 2 ans.

L'Avastin : un traitement prometteur

Initialement utilisé en oncologie en complément de la chimiothérapie, l'**AVASTIN** est un anti-corps monoclonal (mi-humain, mi-murin) qui en se fixant au VEGF l'empêche de se lier à trois de ses récepteurs spécifiques situés sur la paroi des cellules endothéliales. Il inhibe ainsi la formation des néovaisseaux indispensables à la croissance tumorale.

L'idée est venue de l'utiliser en ophtalmologie : **l'AVASTIN est capable d'entraîner une régression spectaculaire de la néovascularisation et de l'œdème maculaire, parfois en quelques jours, ainsi qu'une amélioration de la qualité et de l'acuité visuelles.**

Les risques d'effets indésirables cardiovasculaires (accidents vasculaires cérébraux, HTA, infarctus), qui ont pu être observés en oncologie, en association avec le 5 Fluorouracile, sont minorés par l'utilisation en ophtalmologie de doses 80 fois inférieures, et concentrées dans l'œil. Injecté par voie intra-oculaire, il encoure les risques inhérents à ce mode d'administration.

Les premiers essais cliniques où l'AVASTIN a été testé dans la DMLA remontent à mai 2005. Ils ont donné lieu à des communications à Montréal (American Society of Retinal Specialists, 23rd Annual Meeting, Juillet 2005) et à Chicago (American Academy of Ophthalmologie, octobre 2005), au Masters meeting de l'ASRS et à la Macula Society, en février 2006. De nombreuses communications sont attendues au congrès annuel de recherche de l'ARVO, en mai 2006. Des articles sont sortis dans des revues ophtalmologiques peer reviewed.

Les effets de plus de 7 000 injections ont été colligés à ce jour. Il est envisageable que ce traitement permette d'améliorer 30 à 40% des sujets en première intention pour des formes traitées précocement et de stabiliser les formes résistantes aux autres traitements. Comme pour tout traitement, il y aura forcément des résistances. La prudence recommande de ne pas effectuer de réinjections systématiques (par analogie avec le traitement par MACUGEN), mais seulement au vu du suivi de la vision, et des contrôles anatomiques maculaires (angiographies et OCT, Optical Coherent Tomography).

A ce jour, les complications locales sont très inférieures à celles de la Triamcinolone et les complications cardio-vasculaires non différentes de celles d'une population du même âge et de même terrain.

L'AVASTIN n'a pas reçu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour l'usage ophtalmologique : il s'agit d'un traitement « off label », de même que l'injection intravitréenne de Triamcinolone, d'antibiotiques et l'instillation de produits antimitotiques dans la chirurgie du glaucome. Ces traitements « off label » (légalement commercialisés, officiellement autorisés pour d'autres indications, mais pour lesquels il existe suffisamment d'éléments scientifiques convaincants) sont couramment utilisés en ophtalmologie depuis plusieurs années.

Il a été initialisé en novembre 2005 par le **Dr Claude BOSCHER, Chef de Service, Unité d'Ophtalmologie à l'Hôpital Américain de Paris**, selon un protocole soumis à divers Comités Techniques. 50 patients ont été traités à ce jour.

Un contrôle cardiologique est pratiqué avant son administration chez les patients potentiellement à risque.

« Nous l'appliquons également pour les formes néovasculaires d'autres affections de la macula, comme la myopie forte et certaines maladies inflammatoires » déclare Claude Boscher.

Actuellement d'autres Centres ont également commencé ce traitement (Clinique Pasteur (Brest), Clinique Sourdille (Nantes), Hôpital des XV XX (Paris)).

Une autre molécule anti-VGEF dérivée de l'AVASTIN, le **LUCENTIS** est en phase finale d'essais cliniques. Son efficacité est reconnue. Il est probable que son coût sera plus élevé que celui du MACUGEN (900 € l'injection), et surtout de l'AVASTIN (350 € le flacon).

D'autres traitements révolutionnaires qui utilisent la thérapie génique sont en cours d'essais aux USA : des essais cliniques pilotes ont été présentés en octobre 2005 à Chicago.

En ce qui concerne la forme « sèche » de la DMLA, dans laquelle il n'y a pas de formation de néovaisseaux, mais une atrophie des tissus lentement progressive, une amélioration notable sera possible dans un proche avenir, de manière indirecte, par une action sur le cristallin : on pourra proposer son remplacement par un cristallin artificiel télescopique, qui améliore la vision et la qualité de la vie, de manière analogue aux techniques de réadaptation visuelle.

Contact presse :
Capital Image/Stéphanie CHEVREL

45, rue de Courcelles

75008 - PARIS

Tél. : 01 45 63 19 00

www.santepress.com - www.capitalimage.net