



**HAL**  
open science

## L'indication de l'Avastin® dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

Bilia Hennous

► **To cite this version:**

Bilia Hennous. L'indication de l'Avastin® dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297906

**HAL Id: hal-03297906**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297906v1>**

Submitted on 23 Jul 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2019**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 24/05/2019, sur un sujet dédié à :

**L'INDICATION DE L'AVASTIN® DANS LA DEGENERESCENCE  
MACULAIRE LIEE A L'AGE**

Pour obtenir

**Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

Par Bilia HENNOUS

Née le 28/08/1990

**Membres du Jury**

Président :	Mme Brigitte LEININGER-MULLER	Professeur des universités et président du conseil de la pédagogie, Faculté de pharmacie de Nancy
Juges :	Mme Ndeye COUMBA NDIAYE	Maître de Conférences, Faculté de pharmacie de Nancy
	M. Youcef BOULEMTAFES	Pharmacien
	M. Romuald NGALLE BIBEHÉ	Pharmacien
	M. Antoine GHOSSOUB	Pharmacien

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2018-2019**

***DOYEN***

Raphaël DUVAL

***Vice-Doyen***

Julien PERRIN

***Directrice des études***

Marie SOCHA

***Conseil de la Pédagogie***

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

***Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier***

Présidente, Béatrice DEMORE

***Commission Prospective Facultaire***

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

***Commission de la Recherche***

Présidente, Caroline GAUCHER

***Chargés de Mission***

***Communication***

Marie-Paule SAUDER

***Innovation pédagogique***

Alexandrine LAMBERT

***Référente ADE***

Virginie PICHON

***Référent dotation sur projet (DSP)***

Dominique DECOLIN

***Responsabilités***

***Filière Officine***

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

***Filière Industrie***

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Filière Hôpital***

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

***Pharma Plus ENSIC***

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Pharma Plus ENSAIA***

Xavier BELLANGER

***Pharma Plus ENSGSI***

Igor CLAROT

***Cellule de Formation Continue et Individuelle***

Luc FERRARI

***Commission d'agrément des maîtres de stage***

François DUPUIS

***ERASMUS***

Mihayl VARBANOV

***DOYENS HONORAIRES***

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS EMERITES***

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Claude BLOCK  
 Pierre DIXNEUF  
 Chantal FINANCE  
 Marie-Madeleine GALTEAU  
 Thérèse GIRARD  
 Michel JACQUE  
 Pierre LABRUDE  
 Vincent LOPPINET  
 Alain NICOLAS  
 Janine SCHWARTZBROD  
 Louis SCHWARTZBROD

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
 Annie PAVIS

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT  
 Mariette BEAUD  
 François BONNEAUX  
 Gérard CATAU  
 Jean-Claude CHEVIN  
 Jocelyne COLLOMB  
 Bernard DANGIEN  
 Marie-Claude FUZELLIER  
 Françoise HINZELIN  
 Marie-Hélène LIVERTOUX  
 Bernard MIGNOT  
 Blandine MOREAU  
 Dominique NOTTER  
 Francine PAULUS  
 Christine PERDICAKIS  
 Marie-France POCHON  
 Anne ROVEL  
 Gabriel TROCKLE  
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
 Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

*Section  
 CNU\**

*Discipline d'enseignement*

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>

Bertrand RIHN 87 *Biochimie, Biologie moléculaire*

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Alexandre HARLE 82 *Biologie cellulaire oncologique*  
Julien PERRIN 82 *Hématologie biologique*  
Loïc REPEL 82 *Biothérapie*  
Marie SOCHA 81 *Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine CAPIZZI BANAS 87 *Parasitologie*  
Xavier BELLANGER 87 *Parasitologie, Mycologie médicale*  
Emmanuelle BENOIT 86 *Communication et Santé*  
Isabelle BERTRAND 87 *Microbiologie*  
Michel BOISBRUN 86 *Chimie thérapeutique*  
Ariane BOUDIER 85 *Chimie Physique*  
Cédric BOURA 86 *Physiologie*  
Joël COULON 87 *Biochimie*  
Sébastien DADE 85 *Bio-informatique*  
Dominique DECOLIN 85 *Chimie analytique*  
Roudayna DIAB 85 *Pharmacie galénique*  
Natacha DREUMONT 87 *Biochimie générale, Biochimie clinique*  
Florence DUMARCAY 86 *Chimie thérapeutique*  
François DUPUIS 86 *Pharmacologie*  
Reine EL OMAR 86 *Physiologie*  
Adil FAIZ 85 *Biophysique, Acoustique*  
Anthony GANDIN 87 *Mycologie, Botanique*  
Caroline GAUCHER 86 *Chimie physique, Pharmacologie*  
Stéphane GIBAUD 86 *Pharmacie clinique*  
Thierry HUMBERT 86 *Chimie organique*  
Olivier JOUBERT 86 *Toxicologie, Sécurité sanitaire*  
**ENSEIGNANTS (suite)** Section  
CNU\* *Discipline d'enseignement*

Alexandrine LAMBERT 85 *Informatique, Biostatistiques*  
Julie LEONHARD 86/01 *Droit en Santé*  
Christophe MERLIN 87 *Microbiologie environnementale*  
Maxime MOURER 86 *Chimie organique*  
Coumba NDIAYE 86 *Epidémiologie et Santé publique*  
Arnaud PALLOTTA 86 *Bioanalyse du médicament*  
Marianne PARENT 85 *Pharmacie galénique*  
Caroline PERRIN-SARRADO 86 *Pharmacologie*  
Virginie PICHON 85 *Biophysique*  
Sophie PINEL 85 *Informatique en Santé (e-santé)*  
Anne SAPIN-MINET 85 *Pharmacie galénique*  
Marie-Paule SAUDER 87 *Mycologie, Botanique*  
Guillaume SAUTREY 85 *Chimie analytique*  
Rosella SPINA 86 *Pharmacognosie*  
Sabrina TOUCHET 86 *Pharmacochimie*  
Mihayl VARBANOV 87 *Immuno-Virologie*  
Marie-Noëlle VAULTIER 87 *Mycologie, Botanique*

Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

***PROFESSEUR ASSOCIE***

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

***PROFESSEUR AGREGE***

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

***\*Disciplines du Conseil National des  
Universités :***

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

## SERMENT DES APOTHICAIRES

**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# REMERCIEMENTS

## **Au professeur Leininger-Muller**

Je vous remercie pour m'avoir fait l'honneur d'être présidente et directrice de mon sujet de thèse. Merci également pour votre patience, vos conseils et votre disponibilité.

## **A Mme Coumba Ndiaye**

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de faire partie de mon jury, pour votre disponibilité et vos précieux conseils.

## **A Youcef Boulemtafes, Romuald Ngalle Bibehe et Antoine Ghossoub**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury, pour vos conseils et votre disponibilité.

## **A ma famille : maman, Katia, Jidah, Amirouche, Abdel et Djiga**

Merci pour votre écoute et votre soutien inconditionnel tout au long de mes études !

Maman, merci pour ta patience, ton écoute et tes encouragements. Tu m'as permis de mener à bien mes études (et tellement d'autres choses !). Tu trouveras dans ce travail, l'expression de ma sincère reconnaissance.

Katia et Abdel, merci pour tous ces moments passés. Ces we de révision n'auraient pas été les mêmes sans vous. Quel trio infernal !

## **A Nora et André**

Nora, merci pour ces beaux souvenirs d'enfances qui auront marqués ma vie d'adulte. Sans le savoir, tu auras influencé ma carrière...

André, merci pour ton affection, pour ces innombrables allers-retours Longwy-Nancy et pour ta bonne humeur contagieuse.

## **A Valentin**

Merci pour ton soutien sans faille, tout ce que tu m'apportes au quotidien, que ce soit dans les années passées et à venir (à 180). Et pour répondre à la question fatidique « mais tu la passes quand ta thèse ? », posée en tandem avec Katia, la réponse était.... Le 24 mai 2019.

## **A Julie, Léa, Elena, Maria, Renata, Laura, Johanna**

Merci pour tous ces fous-rires, cette complicité et votre amitié infaillible. A tous ces bons moments passés ensemble et surtout aux bons moments à venir.

## **A Sarra et Marie-Laure**

Merci pour tous ces moments de rigolade, tous ces surnoms, votre amitié (qui date du lycée !), nos belles soirées et surtout aux prochains bons moments !

## **A la team Pharma : Carole (le binôme), Maxime, Merwan, Remy, Vincent, Antoine et Kevin**

Merci d'avoir rendus ces années pharma si mémorables. A ces bons souvenirs d'étudiants et aux prochains entre confrères.

## **A la team PF : Elisabeth, Romuald, Astrid, Lisa, Margaud, Maria, Charlotte, Rockson, Francois-Michel, François, Constance, David, Amandine, Tonatiuh et Kélian**

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, pour ces charmants petits-déjeuners surprises et votre bonne humeur qui ont égayés les sessions thèses.

**A l'équipe de la Pharmacie des Récollets : Anne, Anita, Françoise, Pascale, Nathalie, Lise et Marianne**

Je vous suis reconnaissante pour tout ce que vous m'avez appris, et pour les bons moments passés au sein de la pharmacie. Je ne pouvais pas rêver mieux comme première expérience professionnelle !

# TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES .....	1
LISTE DES FIGURES .....	3
LISTE DES TABLEAUX .....	4
LISTE DES ABREVIATIONS .....	5
LISTE DES ANNEXES .....	7
INTRODUCTION .....	8
<b>PARTIE 1 : L'AVASTIN® DANS LE TRAITEMENT DE LA DMLA.....</b>	<b>10</b>
<b>I. Rappels anatomiques du globe oculaire .....</b>	<b>10</b>
A. Le contenant .....	11
1. La membrane externe de l'œil .....	11
2. La membrane intermédiaire de l'œil .....	12
3. La membrane interne de l'œil : .....	12
B. Le contenu .....	13
1. L'humeur aqueuse : .....	13
2. Le cristallin .....	14
3. Le corps vitré .....	15
C. La vision .....	15
1. Le processus de vision .....	15
1. La vision centrale .....	16
2. La vision périphérique .....	17
<b>II. La DMLA.....</b>	<b>17</b>
A. Un enjeu de santé publique .....	18
1. Une maladie multifactorielle .....	18
2. Epidémiologie .....	19
B. Les formes cliniques de la DMLA et leur physiopathologie .....	20
1. La classification de la DMLA .....	20
2. La Maculopathie Lié à l'Age (MLA) .....	21
3. La DMLA atrophique ou « sèche » .....	22
4. La DMLA exsudative ou « humide » .....	24
5. La bilatéralisation .....	25
6. Schéma récapitulatif des formes cliniques de la DMLA .....	25
C. Le diagnostic et la prise en charge .....	26
1. Les moyens d'exploration de la DMLA (diagnostic, suivi) .....	26
2. Le traitement de la DMLA : des années 2000 à aujourd'hui .....	29
<b>III. L'Avastin® dans le traitement de la DMLA.....</b>	<b>36</b>
A. Le bévacizumab : un anticorps monoclonal recombinant .....	36
B. Le mécanisme d'action du bévacizumab dans la DMLA .....	38

<b>PARTIE 2 : LE CADRE REGLEMENTAIRE DE LA RTU DE L'AVASTIN® DANS LA DMLA.....</b>	<b>44</b>
<b>I. Une RTU sur décision de l'ANSM.....</b>	<b>44</b>
A. Définition d'une RTU.....	44
B. L'encadrement réglementaire d'une RTU .....	45
1. Les textes de loi :.....	45
2. Les critères d'obtention d'une RTU.....	46
3. Surveillance après octroi de la RTU.....	46
C. La RTU d'Avastin® pour la DMLA .....	46
1. Conditions de prescriptions et délivrance .....	47
2. Modalités d'administration et de suivi .....	48
<b>II. Efficacité et tolérance de l'Avastin® dans la DMLA.....</b>	<b>48</b>
A. Des données d'études cliniques randomisées institutionnelles :.....	49
1. L'étude CATT .....	50
2. L'étude GEFAL .....	55
B. Un exemple de méta-analyse Cochrane : .....	57
1. Les motivations de cet essai .....	58
2. Le protocole .....	58
3. Les critères de jugements .....	58
4. Les résultats .....	59
5. La conclusion générale.....	60
C. Les limites des traitements anti-VEGF pour la DMLA .....	60
<b>III. Les enjeux de cette RTU : vers une AMM ?.....</b>	<b>61</b>
A. Les enjeux pour la sécurité sociale .....	62
1. Un enjeu de santé publique .....	62
2. Un enjeu économique.....	63
B. La position de Roche.....	64
1. La forme pharmaceutique.....	65
2. Un besoin médical satisfait .....	65
3. L'absence de données de sécurité d'emploi .....	66
4. Une précaution d'emploi figurant dans le RCP .....	66
5. Un suivi insuffisant des patients sous RTU.....	66
C. L'Avastin® pour le traitement de la DMLA dans le monde .....	67
1. Une première victoire pour les autorités de santé .....	67
2. Vers une réelle utilisation de l'Avastin® dans la DMLA néo vasculaire en France ? .....	68
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>69</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>71</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>77</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Figure représentant les trois tuniques du globe oculaire (disponible sur le site : <a href="http://ophtasurf.free.fr/oeil.htm">http://ophtasurf.free.fr/oeil.htm</a> ).....	11
Figure 2 : Schéma représentant une coupe histologique de rétine (disponible sur le site : <a href="http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio7/site/html/1_3.html">http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio7/site/html/1_3.html</a> ) .....	13
Figure 3 : Figure représentant le trajet des rayons lumineux dans le globe oculaire (disponible sur le site : <a href="https://www.mieuxvoir.be/pathologies.php">https://www.mieuxvoir.be/pathologies.php</a> ).....	16
Figure 4 : Figure représentant des cônes et des bâtonnets (disponible sur le site : <a href="http://tpe1stdvbce.e-monsite.com/pages/retine-naturelle-humaine/1-qu-est-ce-que-des-photorecepteurs.html">http://tpe1stdvbce.e-monsite.com/pages/retine-naturelle-humaine/1-qu-est-ce-que-des-photorecepteurs.html</a> ).....	17
Figure 5: Image représentant la photographie fond d'œil d'une MLA (SNOF, DMLA) .....	22
Figure 6 : Image représentant la photographie fond d'œil d'une DMLA atrophique (SNOF, DMLA).....	23
Figure 7 : Image représentant la photographie fond d'œil d'une DMLA néo vasculaire (SNOF, DMLA) .....	24
Figure 8 : Schéma synthétisant les formes cliniques de la DMLA .....	25
Figure 9 : Figure représentant les trois échelles ETDRS (Zanlonghi, 2002) .....	27
Figure 10 : Image représentant les outils utilisés lors de l'examen du fond d'œil disponible sur : <a href="https://sites.google.com/site/amdmla/le-fond-d-oeil">https://sites.google.com/site/amdmla/le-fond-d-oeil</a> .....	28
Figure 11 : Image représentant la structure d'une macula saine par (OCT) (Madar J., 2013). 29	
Figure 12 : Schéma représentant les différents types d'anticorps monoclonaux (Master 1 Génétique du développement).....	37
Figure 13 : Schéma représentant l'isoforme majoritaire du VEGF-A (VEGF-A165) se liant au VEGF-R2 (Amadio M., Govoni S., Pascale A., 2016) .....	37
Figure 14 : Schéma représentant les voies PI3 K/AKT/mTOR et la voie des MAP – Kinase (Laurent-Puig P.).....	41
<b>Figure 15 : Figure représentant l'évolution MAVC nombre de lettres) en fonction des semaines (Martin D.F. et al., 2011) .....</b>	<b>53</b>
Figure 16 : Figure représentant le coût d'un traitement par le ranibizumab et le bévacizumab dans l'indication de la DMLA humide à périodicité mensuelle et variable.....	54

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Prévalence de patients atteints de DMLA en fonction de la tranche d'âge (résultat provenant d'une méta-analyse d'essais cliniques effectués aux Etats-Unis, Australie et Europe en 2004) .....	18
Tableau II : Tableau représentant la classification ARED de la DMLA (HAS, 2012).....	21
Tableau III : Tableau résumant les principales caractéristiques des essais cliniques CATT et GEFAL .....	49
Tableau IV : Tableau représentant les résultats observés le risque ratio (RR) du bévacizumab par rapport au ranibizumab.....	59

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ALD</b>	Affection longue durée
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>AREDS</b>	Age-Related Eye Disease Study
<b>BPC</b>	Bonnes pratiques cliniques
<b>BPF</b>	Bonnes pratiques de fabrication
<b>CATT</b>	Comparison of Age-related macular degeneration Treatments Trials
<b>CFH</b>	Complement Factor H
<b>CNV</b>	Aire de néovascularisation choroïdale
<b>CRPV</b>	Centres régionaux de pharmacovigilance
<b>DA</b>	Aire de disque optique
<b>DHA</b>	Acide docosahexaénoïque
<b>DMLA</b>	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
<b>EFPIA</b>	Fédération européenne des industries et associations pharmaceutiques
<b>EI</b>	Effets indésirables
<b>EIG</b>	Effets indésirables graves
<b>EPA</b>	Acide Eicosapentaénoïque
<b>ERO</b>	Espèces réactives à l'oxygène
<b>ERP</b>	Epithélium rétinien pigmentaire
<b>ETDRS</b>	Early treatment diabetic retinopathy study
<b>EUCOPE</b>	Confédération européenne des entrepreneurs pharmaceutiques
<b>EURAPABIO</b>	Association européenne pour les bio-industries
<b>FDA</b>	Food and drug administration
<b>Flt-1</b>	Fms-related tyrosine kinase 1
<b>GEFAL</b>	Groupe d'étude français Avastin® versus Lucentis®
<b>HAS</b>	Haute autorité de santé
<b>HCL</b>	Hospices civils de Lyon
<b>IC</b>	Intervalle de confiance
<b>ICH</b>	International conference on harmonisation
<b>INCA</b>	L'institut national du cancer
<b>IVT</b>	Intravitréen
<b>LFSS</b>	Loi de financement de la sécurité sociale
<b>MAVC</b>	Meilleure acuité visuelle corrigée
<b>NEI</b>	National eyes institute
<b>OCT</b>	Tomographie en cohérence optique
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PBRER</b>	Rapports périodiques d'évaluation du bénéfice/risque
<b>PGR</b>	Plan de gestion de risque
<b>PIGF</b>	Placenta growth factor
<b>PTD</b>	Thérapie photo dynamique
<b>POLA</b>	Pathologies oculaires liées l'âge
<b>PUI</b>	Pharmacie à usage intérieur
<b>RBD</b>	Receptor Binding Domain
<b>RCP</b>	Résumés des caractéristiques du produit
<b>RTU</b>	Recommandation Temporaire d'Utilisation
<b>UNCAM</b>	Union nationale des caisses d'assurance maladie



**VEGF**

Vascular Endothelial Growth Factor

**VEGF-R**

Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

## LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : caractéristiques physiques et chimiques de l’humeur aqueuse.....	76
Annexe 2 : Echelle de Parinaud .....	77
Annexe 3 : Aide pour utiliser la grille d’Amsler.....	78
Annexe 4 : tableau résumant les principales caractéristiques de molécules photo sensibilisantes utilisées en photothérapie dynamique.....	78
Annexe 5 : Image représentant une Angiographie du fond d’œil.....	79
Annexe 6 : Fiche de prescription et de suivi d’Avastin® pour la DMLA.....	80

## INTRODUCTION

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de malvoyance chez les plus de 50 ans. En France, environ un million de personnes sont atteintes. Cette pathologie oculaire concerne majoritairement les personnes âgées dans les pays industrialisés. Les chiffres sont saisissants : environ 1 personne sur 4 après 75 ans et 1 personne sur 2 après 80 ans sont concernées. D'ailleurs, compte tenu du vieillissement de la population, l'incidence de cette maladie augmentera significativement dans les prochaines années. On estime qu'environ 288 millions de personnes seront atteintes de DMLA dans le monde en 2040 (Wong, W.L. et al., 2014).

Cette pathologie invalidante provoque des lésions irréversibles au niveau de la macula et entraîne une perte de la vision centrale de l'individu ; environ 7% des cas de cécité dans le monde sont imputés à la DMLA (Bourne R.R.A. et al., 2013). Elle a des conséquences non négligeables sur la vie du patient atteint : même si la vision périphérique est conservée, elle empêche une multitude de geste de la vie quotidienne comme lire le journal ou encore regarder la télévision et augmente la probabilité de chutes ; le malade, qui a souvent plus de 75 ans perd donc en autonomie. Il y a donc un véritable enjeu de santé publique.

A l'heure actuelle, il existe toujours des incertitudes sur le mécanisme de physiopathologie de la DMLA. Le seul recours possible est le dépistage périodique des populations à risque afin de détecter la maladie à son stade le plus précoce et ainsi d'instaurer un traitement ralentissant l'évolution de la maladie.

De plus, dans le stade avancé, deux formes cliniques avec des pronostics différents ont été mis en évidence : la forme atrophique, pour laquelle il n'existe aucun traitement à ce jour et qui conduit rapidement à une perte de la vision centrale, et la forme exsudative pour laquelle des traitements bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) existent.

Cette thèse décrit la mise en place d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour l'Avastin® dans le cadre de la DMLA exsudative.

En effet, même si des traitements symptomatiques visant à ralentir la DMLA exsudative existent, leur prix reste très élevé : il faut compter environ 800 euros pour une injection de Lucentis®, traitement largement utilisé par les rétinologues dans cette indication. En 2013, le Lucentis® est le médicament le plus onéreux pour l'assurance maladie dans le poste médicament avec une prise en charge annuelle de 428 millions d'euros en 2013 (ANSM, 2014).

En France, le prix du médicament n'est pas un obstacle à l'accès au traitement grâce à la prise en charge par l'assurance maladie. En revanche, cela n'est pas le cas dans plusieurs pays du monde comme les Etats-Unis par exemple. Or une découverte fortuite a permis de mettre en évidence le ralentissement de cette maladie pour un patient traité avec un médicament anticancéreux, l'Avastin®. D'ailleurs la molécule d'Avastin®, le bévacizumab, a une structure et un mécanisme d'action similaires à celle du Lucentis®, le ranibizumab.

Et pour cause, ces deux molécules, ont été découvertes pendant la même période par la start-up Genentech qui les a ensuite cédées à deux entreprises différentes : Roche et Novartis. Suite à cela, plusieurs essais ont été menés afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'Avastin® dans la DMLA. En effet, en plus de présenter des résultats prometteurs dans le cadre de la DMLA exsudative, son prix dans cette indication est nettement inférieur à celui du Lucentis® ; l'usage hors-AMM du bévacizumab dans la DMLA exsudative s'est alors répandu. Cette situation reste inédite : pour la première fois, malgré un besoin thérapeutique satisfait, une utilisation hors-AMM tolérée par les autorités de santé des pays concernés, se développe pour des motifs économiques.

Dans une première partie, nous expliquerons l'usage de l'Avastin® dans la DMLA exsudative : après des rappels d'ophtalmologie, nous détaillerons la physio-pathologie la DMLA et l'ensemble de ses formes cliniques avant de terminer par le mécanisme d'action des traitements actuels disponibles et notamment du bévacizumab.

Dans une seconde partie, nous développerons l'argumentaire qui a permis à l'ANSM de mettre en place cette RTU pour l'Avastin® alors que des alternatives thérapeutiques sont disponibles. Après un rappel du cadre réglementaire d'octroi des RTU, nous étudierons les essais cliniques utilisés par l'ANSM pour justifier l'efficacité et la sécurité équivalente du bévacizumab par rapport aux traitements disponibles avant de conclure sur les enjeux liés à cette RTU en France et en Europe.

## Partie 1 : L'Avastin® dans le traitement de la DMLA

L'œil commence à se former dès la quatrième semaine de vie embryonnaire et est le seul organe humain dont la taille n'évolue plus dès l'enfance. C'est la vision, fonction principale de l'œil, qui est altérée avec l'âge. Avant de présenter la pathologie de la DMLA, nous allons effectuer un rappel de l'anatomie du globe oculaire.

### I. Rappels anatomiques du globe oculaire

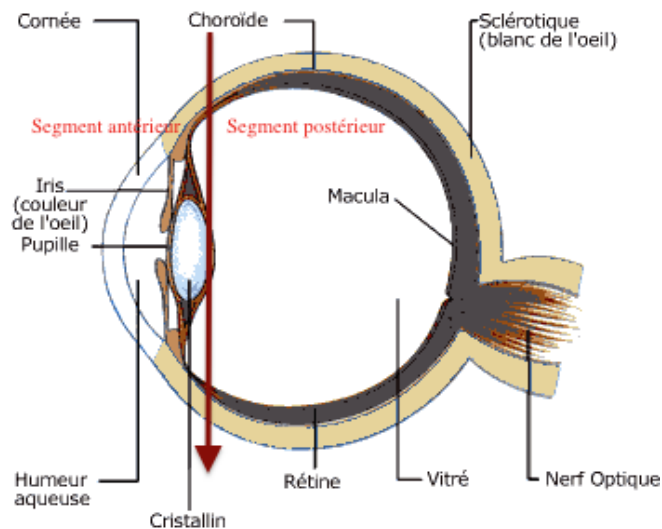
Un œil humain « normal » a la forme d'une sphère complétée vers l'avant par une autre portion de sphère, la cornée, et a approximativement (Santalier M., 2013) :

- Un diamètre antéropostérieur compris entre 22 et 27 mm,
- Une circonférence comprise entre 69 et 85 mm,
- Un poids d'environ 7 grammes,
- Et un volume d'environ 6,5 cm<sup>3</sup>.

Il est protégé par deux fines cloisons amovibles, la paupière supérieure et la paupière inférieure, dont les faces internes sont recouvertes par la conjonctive qui est en contact direct avec la cornée. Les paupières permettent également d'étaler le film lacrymal, une solution constituée d'eau, de graisses et de mucus, qui assure continuellement l'humidification de la cornée.

Le globe oculaire est défini classiquement comme un contenant, formé de trois « enveloppes » ou membranes et d'un contenu. Chacune de ces trois couches peut être subdivisée à son tour (COUF, 2017). Les trois couches primaires et leurs subdivisions respectives incluent :

- La tunique externe qui délimite le globe oculaire et qui est composée de la cornée transparente, la sclérotique opaque et la limite entre la sclère et la cornée appelée le limbe.
- La tunique intermédiaire uvéale qui est composée de la couche vasculaire centrale du globe ce qui comprends l'iris, le corps ciliaire et la choroïde.
- La tunique interne de l'œil désignée communément comme la rétine.



**Figure 1:** Figure représentant les trois tuniques du globe oculaire (disponible sur le site : <http://ophtasurf.free.fr/oeil.htm>)

Le globe oculaire peut également être divisé en deux régions comprenant les structures décrites ci-dessous :

- Le segment antérieur qui est constitué de la cornée, l'iris et la chambre antérieure, l'angle iridocornéen, le cristallin et le corps ciliaire.
- Le segment postérieur qui est constitué de la sclère, la choroïde, la rétine et le corps vitré.

Chacun de ces segments est rempli de liquide, et la pression exercée par ces liquides permet au globe oculaire de maintenir sa forme sphérique.

## A. Le contenant

### 1. La membrane externe de l'œil

**La membrane externe est également désignée comme tunique fibreuse.** En effet, au niveau du segment postérieur, cette membrane est composée de la sclérotique opaque, connue sous le nom de « blanc d'œil » et essentiellement fibreuse. Avec une épaisseur de 1 à 2 mm, cette membrane opaque résistante, sert également de point d'attache aux muscles oculomoteurs, qui sont à l'origine des mouvements de l'œil et présente dans sa partie postérieure une ouverture, appelée papille, par lequel le nerf optique s'insère. La sclère se poursuit, au niveau du segment antérieur, par la cornée transparente et avasculaire. La jonction entre les deux segments de cette membrane se fait au niveau du limbe. Le limbe est également recouvert par la conjonctive et est semi-transparent ; il est vascularisé et innervé contrairement à la cornée (SFO, 2008).

## 2. La membrane intermédiaire de l'œil

**La membrane intermédiaire est également désignée comme tunique uvéale ou uvée.** Elle est composée de l'iris et du corps ciliaire dans le segment antérieur et de la choroïde au niveau du segment postérieur.

L'iris est une membrane située à l'arrière de la cornée et est pigmentée : c'est elle qui est à l'origine de la couleur de l'œil. Elle est perforée en son centre d'un orifice dit pupille. Cette ouverture est contrôlée par deux muscles : le sphincter de la pupille et le dilatateur de l'iris. Ces deux muscles, activés par l'iris, qui est elle-même innervée par des fibres du système nerveux, sont à l'origine de la contraction et de la dilatation de la pupille. Cela détermine ainsi le diamètre de la pupille et module la quantité de lumière qui entre dans l'œil. Voici les deux cas de figure possible :

- A la lumière, le diamètre est petit et cette ouverture est désignée sous le terme de myosis,
- Alors qu'à l'obscurité le diamètre est grand et cette ouverture est appelée mydriase.

Le corps ciliaire, que l'on retrouve à l'arrière de l'iris, est composé de tissu musculaire à l'origine de la synthèse de l'humeur aqueuse et de la forme du cristallin. `

La choroïde est une structure vasculaire qui tapisse la face interne du segment postérieur du globe oculaire. Elle alimente les cellules oculaires en apportant de l'oxygène et des nutriments (SFO, 2008).

## 3. La membrane interne de l'œil :

**La membrane interne est également désignée comme tunique nerveuse.** Elle est constituée de la rétine dont la fonction principale est de transformer les rayons lumineux en influx nerveux permettant ainsi la vision et est à l'origine de l'appellation « tunique nerveuse ». Ce mécanisme qui permet la conversion d'un rayon lumineux en message nerveux est appelée la phototransduction (SFO, 2008)..

Anatomiquement, la rétine est une cloison mince, transparente et composée de dix strates :

- Quatre strates cellulaires ont pour fonction de « recevoir » la lumière,
- Et les six dernières strates cellulaires transmettent les influx nerveux au cerveau via le nerf optique.

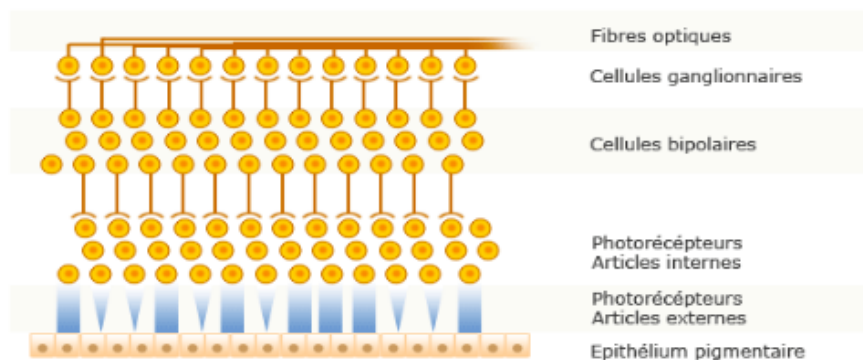
Deux tissus composent la rétine : l'épithélium pigmentaire et la rétine neurosensorielle.

- L'épithélium pigmentaire correspond à une couche cellulaire, monostratifiée, directement au contact de la rétine neurosensorielle. La face basale des cellules de l'épithélium pigmentaire est directement en contact avec la membrane de Bruch qui

assure la jonction entre la choroïde et la rétine. Ces cellules épithéliales ont plusieurs fonctions (SFO, 2015-2016) :

- L'absorption des rayons lumineux,
  - La phagocytose de certaines cellules rétinienne pigmentaires : les photorécepteurs de type cônes et bâtonnets,
  - La cicatrisation si nécessaire via la synthèse de tissu cicatriciel.
- La rétine neurosensorielle correspond aux cellules visuelles :
- Les photorécepteurs de type cônes et bâtonnets : ces cellules ont un rôle majeur dans la phototransduction.
  - Les cellules bipolaires : ce sont les premiers neurones de la partie visuelle. Ils sont à la jonction entre les photorécepteurs et les cellules ganglionnaires.
  - Les cellules ganglionnaires : les axones de ces cellules correspondent aux axones des fibres optiques. L'ensemble de ces axones se regroupes au niveau de la papille pour former le nerf optique.

Par la papille, circule également les vaisseaux centraux rétiniens qui permettent de nourrir la face interne de la rétine.



**Figure 2 :** Schéma représentant une coupe histologique de rétine (disponible sur le site : [http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio7/site/html/1\\_3.html](http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio7/site/html/1_3.html))

## B. Le contenu

Chacun de ces trois contenants délimite un contenu dont l'association correspond à une lentille convergente à l'origine de la vision. Ci-dessous nous allons développer l'ensemble de ces contenus (COUF, 2017) :

### 1. L'humeur aqueuse :

Il s'agit du contenant le plus externe : localisée au niveau du segment antérieur de l'œil, l'humeur aqueuse est délimitée par la cornée à l'avant et par l'iris et la pupille à l'arrière.



C'est un liquide physiologique synthétisé par les cellules épithéliales ciliaires dans le segment postérieur de l'œil et qui rejoint le segment antérieur au travers de la pupille en contournant le cristallin et l'iris.

L'humeur aqueuse est composée d'eau, de protéines, de glucose, de bicarbonate, de chlorure, de sodium et d'ascorbate (annexe 1) et a une demi-vie estimée à environ 2 à 3 heures ; elle est donc continuellement régénérée.

L'humeur aqueuse est éliminée par deux voies différentes :

- Le circuit majoritaire d'élimination est celui de la voie trabéculaire. L'humeur aqueuse est filtrée par le trabéculum au niveau de l'angle irido-cornéen à la jonction entre l'iris et la cornée. Il s'agit de tissu collagénique, dont la structure anatomique est similaire à celle d'une maille. Cela permet donc de laisser circuler une partie de l'humeur aqueuse, au niveau des espaces vides alors que l'autre partie est bloquée par les mailles collagéniques. L'humeur aqueuse rejoint ensuite le canal de Schlemm, en arrière de la cornée, et via le circuit veineux, l'humeur aqueuse se retrouve au niveau de la circulation sanguine générale.
- Le second circuit d'élimination est celui de la voie uvéosclérale. L'humeur aqueuse rejoint la sclère à travers l'iris et parcourt la sclère via les vaisseaux sanguins et les nerfs avant de rejoindre le circuit lymphatique extra-oculaire.

Le circuit trabéculaire représente 70 à 90% du circuit d'élimination emprunté par l'humeur aqueuse (SFO, 2014), et cette proportion augmente avec l'âge qui affecte le circuit uvéosclérale (SFO, 2014).

L'humeur aqueuse est le seul milieu de l'œil dont le volume fluctue de manière importante et a donc un rôle capital dans la régulation de la pression intraoculaire. La pression intraoculaire résulte de l'équilibre entre l'humeur aqueuse et le corps vitré ; sa valeur physiologique est estimée à environ 22 mm Hg. Si l'humeur aqueuse est mal évacuée, la pression intraoculaire augmente et altère la circulation sanguine située au niveau de la papille. La papille étant le point de passage du nerf optique, une pression intraoculaire trop élevée influera également sur la circulation nerveuse.

Le rôle de l'humeur aqueuse, au vu de sa composition et de sa localisation est surtout un rôle nutritif car elle apporte l'ensemble des éléments essentiels aux constituants de l'œil. Elle permet également l'élimination des déchets pour éviter qu'ils ne s'accumulent dans l'œil.

## [2. Le cristallin](#)

C'est une lentille transparente biconvexe, convergente à la frontière entre le segment antérieur et le segment postérieur. C'est un milieu transparent et homogène dont l'une des surfaces, celle qui est en contact avec le corps vitré, n'est pas plane. Le contour du cristallin est plus

mince que son centre : c'est ce qui en fait une lentille convergente. Elle participe à la propagation de la lumière via son rôle dans la convergence des rayons lumineux qui la traversent.

Cette lentille est délimitée à l'avant par l'iris et l'humeur aqueuse et à l'arrière par le corps vitré. Le cristallin est relié au corps ciliaire via la zonule, qui est un ligament suspenseur, et sa forme est définie par le corps ciliaire. En effet, les muscles ciliaires, via les processus de contraction et de relâchement, influent sur l'état de tension de la zonule qui module ainsi la forme et la courbure du cristallin et permet donc le passage de la vision en focalisant la lumière sur la rétine.

Cette lentille est vascularisée et est surtout nourrie grâce à ses échanges avec l'humeur aqueuse. Elle est élastique mais avec l'âge, elle devient plus rigide et opaque s'opposant ainsi au passage de la lumière et altérant la vision de l'individu.

### 3. Le corps vitré

Le corps vitré est un gel transparent entouré par la hyaloïde et délimité à l'avant par le cristallin et à l'arrière par la rétine. Ce gel visqueux est synthétisé par des cellules du corps ciliaire et est présent dès la naissance mais n'est pas régénéré par la suite. De plus, il se liquéfie avec l'âge. Il est composé en grande majorité d'eau mais également d'une matrice extracellulaire : collagène, acide hyaluronique, protéines et glycosaminoglycanes.

Le corps vitré a plusieurs fonctions physiologiques indispensables au bon fonctionnement du globe oculaire :

- Il est à l'origine de la rigidité et de l'élasticité du globe oculaire grâce à sa texture de gel. De plus, c'est le plus gros volume du globe oculaire, car il représente environ 4/5<sup>ème</sup> de la cavité oculaire. Il permet de maintenir la rétine collée à l'œil.
- Un rôle nutritif et d'élimination des déchets : comme l'humeur aqueuse, ce gel est capital pour nourrir les structures de l'œil et éviter que les déchets ne s'y accumulent.
- Un rôle protecteur de la rétine : il absorbe les rayons infra-rouges solaires au quotidien afin d'éviter qu'il détériore la rétine.
- Enfin, il permet de maintenir une pression intraoculaire normale conjointement avec l'humeur aqueuse.

L'ensemble de ces structures oculaires permet le processus de vision.

## **C. La vision**

### 1. Le processus de vision

L'œil est l'organe qui transforme un rayon lumineux en message nerveux : c'est le phénomène de vision. L'image est d'abord formée dans l'œil via le cristallin, la rétine et l'iris. Ensuite, cette image est transmise sous forme d'influx nerveux au cerveau (COUF, 2017).

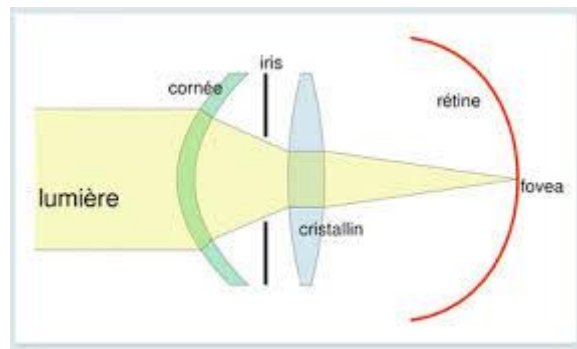


Figure 3 : Figure représentant le trajet des rayons lumineux dans le globe oculaire (disponible sur le site : <https://www.mieuxvoir.be/pathologies.php>)

Dans ce modèle (figure 4) :

- L'iris représente le diaphragme : il module la quantité de lumière qui pénètre dans l'œil via deux muscles, le sphincter de la pupille et le muscle dilatateur. Ces deux muscles, en régulant ainsi l'état de contraction ou dilatation de la pupille, déterminent la quantité de lumière qui pénètre dans l'œil.
- Le cristallin représente la lentille convergente : chaque faisceau lumineux en ligne droite est dévié après l'avoir traversé et converge en un point.
- La rétine représente l'écran : c'est dans ce milieu que l'image se forme.

Il existe deux types de vision qui empruntent le même mécanisme mais ne mettent pas en jeu les mêmes cellules de la rétine neurosensorielle :

- La vision centrale,
- Et la vision périphérique.

### 1. La vision centrale

Dans la vision centrale, ce sont les photorécepteurs de type cône (figure 5) qui interviennent. Ces photorécepteurs type cône, sont retrouvés en grande majorité au niveau de la fovéa, axe optique de l'œil et plus précisément la macula, située au centre de la rétine. La macula représente une infime partie de la rétine, environ 2 à 3% de sa surface. Ses cellules ont la forme de petits et larges cônes avec une sensibilité très faible à la lumière. La vision centrale permet de transmettre l'image point par point et est surtout utilisée en lumière diurne en raison de la faible sensibilité lumineuse des cônes : elle permet une vision en couleur et donc une vision précise de jour.

## 2. La vision périphérique

Dans la vision périphérique, ce sont les photorécepteurs de type bâtonnet qui interviennent. Ces photorécepteurs type bâtonnets sont localisés sur toute la surface de la rétine à l'exception de la fovéa. Ces cellules ont la forme de bâtons, grâce à leur segment externe (figure 5) avec une sensibilité très élevée à la lumière donc ils détectent les rayons de faible intensité lumineuse. La vision périphérique permet de transmettre l'image lorsqu'il fait sombre : elle permet une vision crépusculaire et nocturne.

Ci-dessous, une image représentant les deux types de photorécepteurs (cônes et bâtonnets) retrouvés au niveau de la rétine :

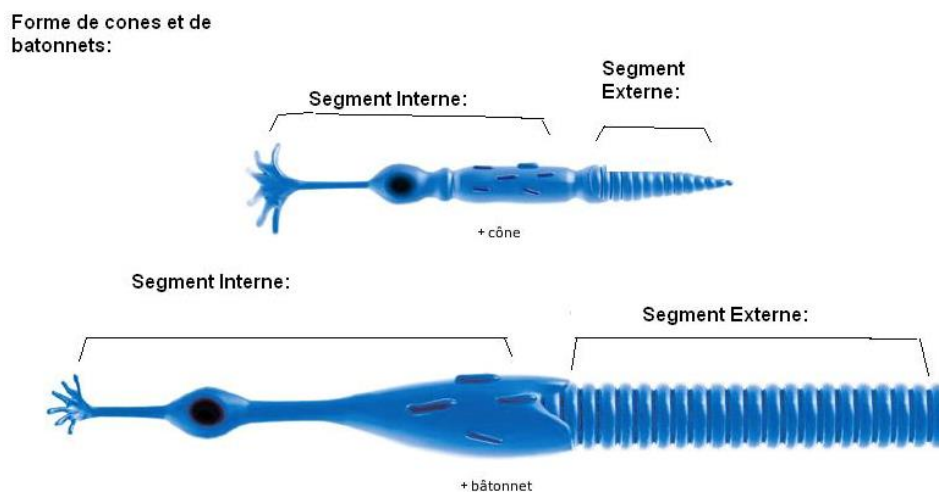


Figure 4 : Figure représentant des cônes et des bâtonnets (disponible sur le site : <http://tpe1stdvbce.e-monsite.com/pages/retine-naturelle-humaine/1-qu-est-ce-que-des-photorecepteurs.html>)

## II. La DMLA

La DMLA est une pathologie qui provoque des lésions irréversibles au niveau de la macula et entraîne une perte de la vision centrale de l'individu.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la DMLA comme suit : « *La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) correspond à des lésions de la rétine maculaire, dégénératives, non inflammatoires, acquises, survenant sur un œil auparavant normal, apparaissant après l'âge de 50 ans, entraînant une altération de la vision centrale. On sait maintenant que la DMLA est vraisemblablement secondaire à la dégénérescence de l'épithélium pigmentaire rétinien. L'insuffisance circulatoire, avec diminution du débit circulatoire de la région maculaire, joue également un rôle. Il existe plusieurs formes cliniques conduisant à l'apparition d'une DMLA.* » (« OMS, Maladies oculaires prioritaires, » n.d.)

Actuellement, les origines de la survenue de la DMLA ne sont pas connues avec certitude.

L'hypothèse principale est que l'insuffisance circulatoire, entrainerait une irrigation insuffisante de la macula, avec pour conséquence des lésions dégénératives de cette zone rétinienne ce qui se traduirait par une déficience visuelle chez l'individu.

## A. Un enjeu de santé publique

### 1. Une maladie multifactorielle

Le mécanisme physiopathologique à l'origine de la DMLA n'est pas défini clairement à ce jour : mêmes si des étiologies ont été mises en évidences, plusieurs points sont à clarifier sur le processus qui conduit à la DMLA.

Plusieurs facteurs ont été mis en évidence dans l'augmentation de la probabilité d'atteinte de DMLA chez l'individu. Ces facteurs de risques peuvent être classifiés en deux catégories (Chaine C. et al., 2007) :

- Les facteurs de risques constitutionnels : l'âge et la génétique. Ces deux facteurs permettent d'identifier des patients à risque, pour lesquels, une surveillance accrue serait bénéfique afin d'intervenir dès le début du phénomène de DMLA.
- Les facteurs de risques évitables : le tabagisme et l'alimentation.

#### a. Les facteurs de risques constitutionnels

##### **L'âge :**

L'âge est l'un des principaux facteurs de risques des deux types de DMLA d'où la référence de ce facteur dans l'appellation de la DMLA. La prévalence, l'incidence et la proportion de patients atteints d'un stade tardif augmentent simultanément avec l'âge. Ci-dessous, un tableau compilant des chiffres pour estimer la prévalence des patients atteints de DMLA selon l'âge (Friedman DS. et al., 2004).

**Tableau I: Prévalence de patients atteints de DMLA en fonction de la tranche d'âge (résultat provenant d'une méta-analyse d'essais cliniques effectués aux Etats-Unis, Australie et Europe en 2004)**

Tranche d'âge du patient (années)	55-64 ans	65-74 ans	> 74 ans
Prévalence de patients atteints de DMLA dans la tranche d'âge considérée (%)	12,2 %	18,3 %	29,7 %

##### **La génétique :**

Il a été mis en évidence dans une publication en 2005 qu'il existe un lien entre une mutation dans la séquence d'acides aminés d'un gène localisé sur le chromosome 1 et codant la protéine Complement Factor H (CFH) à la probabilité de développer une DMLA au cours de la vie de l'individu. Lors du polymorphisme de ce gène, la tyrosine est substituée par l'histidine au niveau de l'acide aminé 402 de la protéine CHF qui intervient dans les

phénomènes inflammatoires et dans la pathologie de la DMLA (Klein RJ et al., 2005). Les patients atteints de cette mutation ont plus de risque de développer la DMLA avec un odds ratio de 2 à 4 pour les formes hétérozygotes, et de 5 à 7 pour les formes homozygotes (Bellmann C. et al., 2007).

D'autres gènes interviennent probablement dans le risque de survenue de la DMLA et il serait intéressant d'approfondir ces chiffres afin de définir des pistes de recherches des personnes à risques pour les patients qui ont des antécédents familiaux significatifs.

#### **b. Les facteurs de risques évitables**

##### **Le tabagisme :**

Des essais cliniques ont démontré un lien entre la survenue de la DMLA et le tabagisme (Seddon JM et al., 1995). Le risque relatif de développer la DMLA à un stade avancé pour un fumeur est de 3,6 (Tolou, C. et al., 2016). Il ne faut donc pas négliger l'impact des facteurs de risques évitables sur le risque de survenue dans la DMLA.

##### **L'alimentation :**

Les antioxydants et le zinc ont un rôle non négligeable dans la physiologie rétinienne. Il est donc à supposer qu'une supplémentation en antioxydants pourrait avoir une influence positive chez les patients atteints de DMLA. D'ailleurs, l'étude AREDS a confirmé cette hypothèse car la supplémentation en zinc et antioxydants a significativement ralenti la progression de la maladie (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2001).

## **2. Epidémiologie**

#### **a. Les chiffres – clé dans le monde :**

La DMLA est considérée comme l'une des causes majeures de déficiences visuelles dans le monde et touche principalement la population des plus de 50 ans dans les pays industrialisés ; en effet, environ 30% des plus de 75 ans sont concernés. Elle est à l'origine d'environ 7% des cas de cécité dans le monde (Bourne R.R.A. et al., 2013) ; on entend ici par cécité, une privation partielle de l'usage des yeux. En effet, même dans les formes les plus graves de DMLA, l'acuité visuelle de l'individu est chiffrable et un certain potentiel visuel est détecté, donc l'individu n'est pas considéré comme aveugle au sens strict du terme c'est à dire, sujet n'ayant aucune perception visuelle. Cela s'explique par le fait que la partie périphérique de la rétine n'est pas atteinte dans cette affection et reste intacte. Le sujet n'est pas non plus considéré comme malvoyant, car il est possible que l'acuité soit inférieure à 1/20.

L'incidence mondiale de la DMLA va augmenter dans les prochaines années, proportionnellement au vieillissement de la population mondiale. On estime qu'environ 288 millions de personnes seront atteintes de cette pathologie tous stades confondus en 2040 (Wong, W.L. et al., 2014).

#### **b. Les chiffres – clé en France :**

En France, on retrouve des chiffres similaires avec environ un million de personnes souffrant de cette maladie en 2017, tous stades confondus. D'ailleurs la prévalence est de 1,67% chez les personnes de 60 ans et plus et 15% des patients de plus de 80 ans selon l'étude prospective Pathologies Oculaires Liées l'Âge (POLA). Compte-tenu du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'espérance de vie, cette pathologie est considérée comme un enjeu majeur de santé publique. Pour cette raison, depuis 2007, les journées nationales de la macula sont organisées afin d'informer et de sensibiliser le grand public.

## **B. Les formes cliniques de la DMLA et leur physiopathologie**

L'augmentation de l'espérance de vie dans les pays développés a permis la mise en évidence de nombreuses pathologies qui surviennent avec l'âge ; c'est le cas de la DMLA. La DMLA est un stade de dégénérescence de l'œil que l'on retrouve principalement au sein de la population âgée et à l'origine d'une déficience visuelle chez plusieurs millions d'individus.

Selon l'atteinte de la vision, on distingue trois types de DMLA aux étiologies différentes :

- La maculopathie liée à l'âge (MLA) : il s'agit du stade précoce de la DMLA, cela représente environ 40 % des cas de DMLA.
- La DMLA atrophique ou sèche, cela représente environ 40 % des cas de DMLA.
- La DMLA humide, cela représente environ 20 % des cas de DMLA (SFO, 2008).

Il est à noter, que quel que soit le stade de la maladie, le sujet ne ressent aucune douleur associée à cette pathologie.

Nous allons détailler les trois formes cliniques observées au cours de la DMLA.

### 1. La classification de la DMLA

La classification de DMLA la plus connue et la plus utilisée lors des essais cliniques est celle de l'Age-Related Eye Disease Study system for classifying Age (AREDS). Elle repose sur la présence et le degré de sévérité de lésions maculaires via des photographies du fond d'œil. Voici cette classification :

**Tableau II : Tableau représentant la classification ARED de la DMLA (HAS, 2012)**

<b>Catégorie 1</b>	Pas de dégénérescence maculaire liée à l'âge : <ul style="list-style-type: none"><li>• aucun ou quelques petits drusen (diamètre inférieur à 63 µm).</li></ul>
<b>Catégorie 2 : maculopathie liée à l'âge</b>	Un ou plusieurs des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"><li>• multiples petits drusen ;</li><li>• quelques drusen de diamètre entre 63 et 125 µm ;</li><li>• ou anomalies de l'épithélium pigmentaire.</li></ul>
<b>Catégorie 3 : dégénérescence maculaire liée à l'âge modérée</b>	Un ou plusieurs des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"><li>• multiples drusen de diamètre entre 63 et 125 µm et au moins un drusen de diamètre supérieur à 125 µm ;</li><li>• ou atrophie géographique excluant la fovéa.</li></ul>
<b>Catégorie 4 : dégénérescence maculaire liée à l'âge avancée</b>	Atrophie géographique touchant la fovéa et/ou la présence d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative.

Selon les lésions présentes, un score prédictif est calculé et permet d'estimer la progression de la DMLA pour un patient du stade modéré vers le stade avancé à 5 ans.

Les deux recommandations internationales de la prise en charge de la DMLA, celle du Royal Academy of Ophthalmologists et de l'American College of Ophthalmology (2008) recommandent également la classification AREDS.

## 2. La Maculopathie Lié à l'Age (MLA)

### a. La forme clinique

Cette forme clinique, d'installation lente et progressive, correspond au stade précoce de la maladie. Ce stade asymptomatique peut durer plusieurs mois à plusieurs années, et seul un examen de fond d'œil permet le diagnostic de cette forme clinique. Selon l'étude prospective Pathologies Oculaires Liées l'Âge (POLA), le rapport de chance (odds ratio) de développer une DMLA à 3 ans pour un patient atteint de MLA est de 78. Pour ces raisons, le dépistage de cette forme clinique est un enjeu essentiel à la prise en charge de la DMLA (Toulou et al., 2016). En effet, cette forme clinique est asymptomatique mais possède un important pouvoir pronostic de la DMLA.

### b. Le mécanisme cellulaire mis en jeu

Dans cette forme clinique, les déchets métabolisés par les photorécepteurs ne sont plus éliminés correctement par l'épithélium pigmentaire et s'accumulent sous forme de dépôts dans la membrane de Bruch, située à l'interface de l'épithélium pigmentaire rétinien et de la choriocapillaire : ces dépôts sont appelés des drusens.

Les drusens sont visibles sous forme de dépôts jaunâtres dans la macula ; ce sont des débris de phagocytose des photorécepteurs de type cônes, essentiellement composés de protéines et de lipides. Deux hypothèses sont évoquées pour expliquer leur formation (Toulou et al., 2016) :

- La première hypothèse est qu'ils sont une conséquence du dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire ; les déchets sont donc moins bien éliminés.



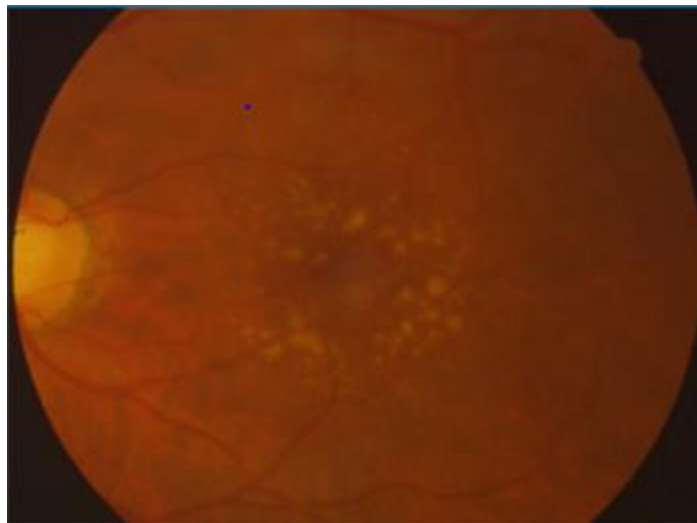
- La seconde hypothèse est qu'ils sont la conséquence d'une altération de la perméabilité de la membrane de Bruch ; celle-ci ne parviendrait donc plus à évacuer correctement ces déchets.

Cependant il est à noter que la présence de drusen n'implique pas systématiquement une évolution en MLA ; en effet, ces dépôts se forment et s'accumulent tout au long de la vie de l'individu. Afin de déterminer si leur évolution entraînera une MLA, l'ophtalmologiste devra surveiller leur évolution, et notamment leur proportion, leur taille et leur localisation par rapport à la fovéa.

### c. Les symptômes cliniques

Cette forme clinique n'est généralement pas détectée par le patient car il ne ressent aucune gêne oculaire hormis un « jaunissement » des couleurs, une vision moins nette à l'obscurité ou une sensation de « brouillard ». La vision centrale n'est pas affectée et l'acuité visuelle n'est presque pas diminuée. De plus, les légères gênes ressenties peuvent être corrigées en augmentant la luminosité par exemple ; ils ne suffisent donc pas souvent à motiver les patients à consulter leur ophtalmologue.

Dans la photographie ci-dessous, on peut observer des drusens dans la zone maculaire, mis en évidence lors d'un fond d'œil.



**Figure 5:** Image représentant la photographie fond d'œil d'une MLA (SNOF, DMLA)

## 3. La DMLA atrophique ou « sèche »

### a. La forme clinique

L'une des évolutions possibles de la MLA est la DMLA atrophique ; l'apparition de cette forme clinique est lente et progressive. Il peut s'écouler entre 10 à 30 ans entre l'apparition de la MLA et l'évolution en DMLA atrophique. La baisse de la vision centrale, conséquence

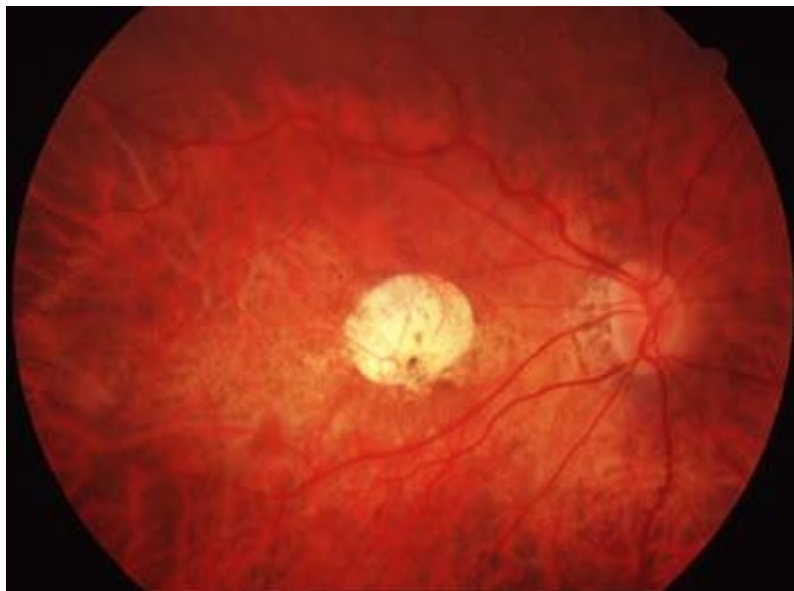
directe de ce type de DMLA, n'est pas détectable au début par le patient. En effet, il parvient à compenser la gêne ressentie en augmentant l'éclairage par exemple.

#### **b. Le mécanisme cellulaire mis en jeu**

La DMLA atrophique est l'une des évolutions possibles de la MLA : l'augmentation de la proportion et de l'accumulation des drusens dans la membrane de Bruch, altère son fonctionnement : les échanges entre l'épithélium pigmentaire rétinien et la choroïde sont moins fréquents. Or, ce sont ces échanges qui permettent d'apporter les éléments nutritifs aux photorécepteurs de la macula. A terme, ces photorécepteurs, privés d'oxygènes et d'éléments nutritifs entrent en mort cellulaire et ne sont pas remplacés. Cela entraîne l'apparition d'une zone atrophique irréversible au niveau de la macula qui peut être visible lors d'un fond d'œil.

#### **c. Les symptômes cliniques**

Cette forme clinique se traduit par une diminution de l'acuité visuelle centrale ; l'acuité visuelle périphérique n'est pas affectée car ce sont surtout les photorécepteurs type cône qui sont touchés. Cela se caractérise par une difficulté du patient à reconnaître les détails dans la vue de près sans affecter la vue de loin. De plus, il est fréquent que le patient souffre de métamorphopsie, c'est-à-dire une ondulation des lignes droites, et de scotomes, présence de tâche sombre ou « trous » dans la vision centrale. Ces symptômes sont souvent à l'origine d'une consultation d'ophtalmologie.



**Figure 6 : Image représentant la photographie fond d'œil d'une DMLA atrophique (SNOF, DMLA)**

Dans la photographie ci-dessus, on peut observer des drusens et des zones d'atrophie au niveau de la macula, mis en évidence lors d'un fond d'œil.

#### 4. La DMLA exsudative ou « humide »

##### a. La forme clinique

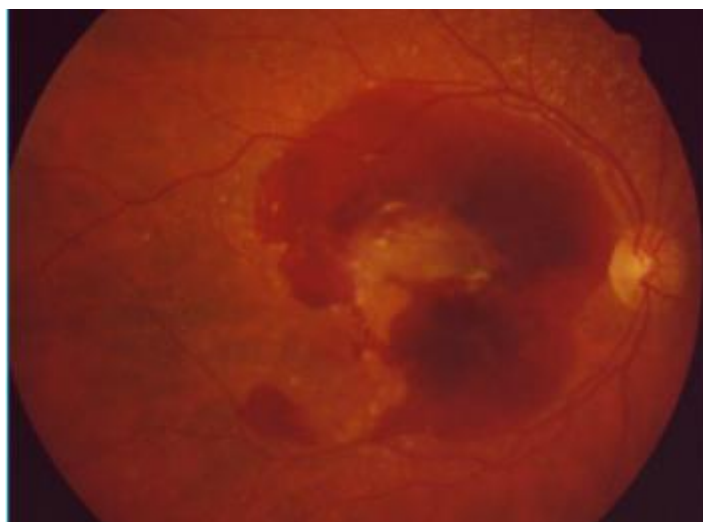
L'une des évolutions possibles de la MLA est la DMLA exsudative ou humide ; l'apparition de cette forme clinique peut être brutale et très rapide et la perte de la vue peut survenir en quelques semaines ou mois. L'atteinte de la vision centrale est détectable par le patient. Contrairement à la DMLA atrophique, ce type de DMLA a différents degrés d'évolution en fonction du nombre de néovaisseaux choroïdiens qui apparaît.

##### b. Le mécanisme cellulaire mis en jeu

Dans ce type de DMLA, des néovaisseaux choroïdiens apparaissent au niveau de la fovéa, passent par la membrane de Bruch jusqu'à l'espace sous-rétinien. Comme ils contiennent le sang et le sérum, on observe des soulèvements et décollements de l'épithélium pigmentaire de la rétine, avec pour conséquence des hémorragies et exsudats qui aboutissent à une zone cicatricielle fibreuse donc atrophiée.

##### c. Les symptômes cliniques

Comme pour la DMLA de type sèche, le principal symptôme clinique est une baisse de l'acuité visuelle centrale alors que l'acuité visuelle périphérique n'est pas touchée. En effet, c'est au niveau de la macula et donc des photorécepteurs type cône que cette pathologie survient. Cette forme clinique est à l'origine de 90% des cas de cécité (avec une acuité visuelle inférieure ou égale à 1/10ème) (SNOF, DMLA). Cette forme est moins fréquente que la DMLA atrophique mais a des conséquences fonctionnelles plus graves et irréversibles.



**Figure 7 : Image représentant la photographie fond d'œil d'une DMLA néo vasculaire (SNOF, DMLA)**

## 5. La bilatéralisation

La DMLA est une pathologie qui atteint généralement les deux yeux ; après atteinte du premier œil, il existe un risque de bilatéralisation d'environ 10% l'année suivante (HAS, 2012).

## 6. Schéma récapitulatif des formes cliniques de la DMLA

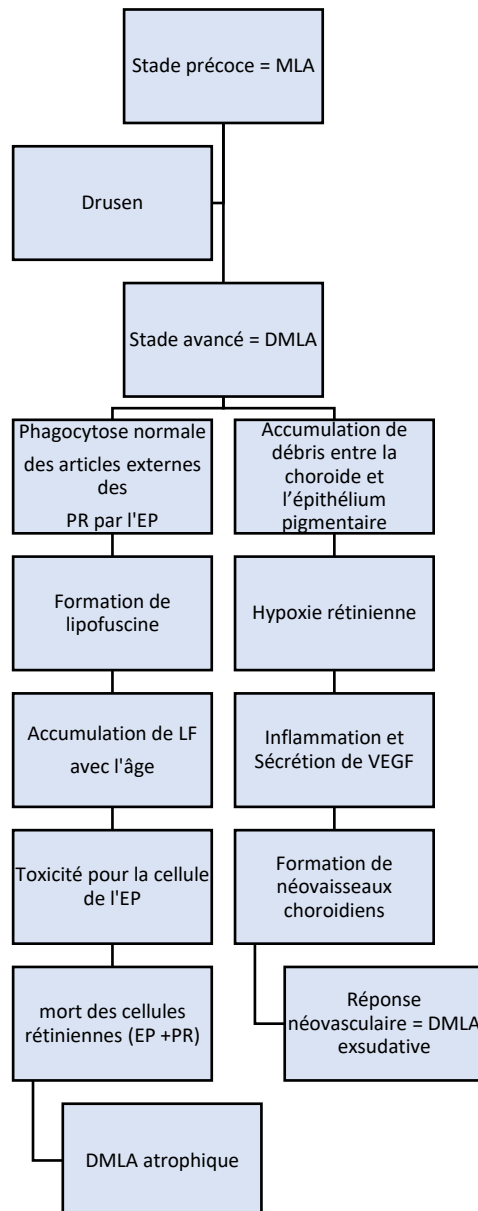


Figure 8 : Schéma synthétisant les formes cliniques de la DMLA

## C. Le diagnostic et la prise en charge

### 1. Les moyens d'exploration de la DMLA (diagnostic, suivi)

#### a. Le diagnostic

Une baisse d'acuité visuelle entraîne souvent une consultation chez l'ophtalmologue. Celle-ci associée à des métamorphopsies, c'est à dire des déformations de lignes droites, orientent systématiquement vers la suspicion de DMLA.

Mais si ce symptôme n'est pas présent, d'autres cités dans la recommandation de la Haute Autorité de Santé (HAS) et listés ci-dessous orientent l'ophtalmologiste vers le diagnostic de la DMLA :

- « Un ou plusieurs scotomes,
- Une diminution de la perception des contrastes,
- Une gêne en vision nocturne,
- Des difficultés à la lecture,
- Une sensation d'éblouissement,
- Et des modifications de la vision des couleurs. » (HAS, 2012)

Mais, outre l'examen clinique, ils existent d'autres outils diagnostiques à disposition des ophtalmologistes : la tomographie en cohérence optique et l'angiographie en fond d'œil, que nous allons détailler ci-dessous.

#### b. L'examen clinique (SFO, 2008)

Lors de l'examen clinique, si le patient présente les symptômes cités ci-dessus, l'ophtalmologiste plusieurs moyens à sa disposition pour orienter son diagnostic :

- Les échelles de mesure de l'acuité visuelle,
- La grille d'Amsler,
- L'examen du fond d'œil.

#### **Les échelles de mesure de l'acuité visuelle :**

L'objectif est de détecter si le patient est atteint d'une déficience visuelle de loin et/ou de près. Pour cela, deux échelles sont à la disposition du praticien :

- **L'échelle ETDRS** (Zanlonghi D., 2002) : l'origine de l'appellation ETDRS provient de l'étude « Early Treatment Diabetic Retinopathy Study » qui a illustré l'intérêt de cette échelle dans le diagnostic de déficience visuelle chez les patients atteints de rétinopathies diabétiques.

Il y a trois échelles : une pour l'œil droit, une pour l'œil gauche et une pour la réfraction.

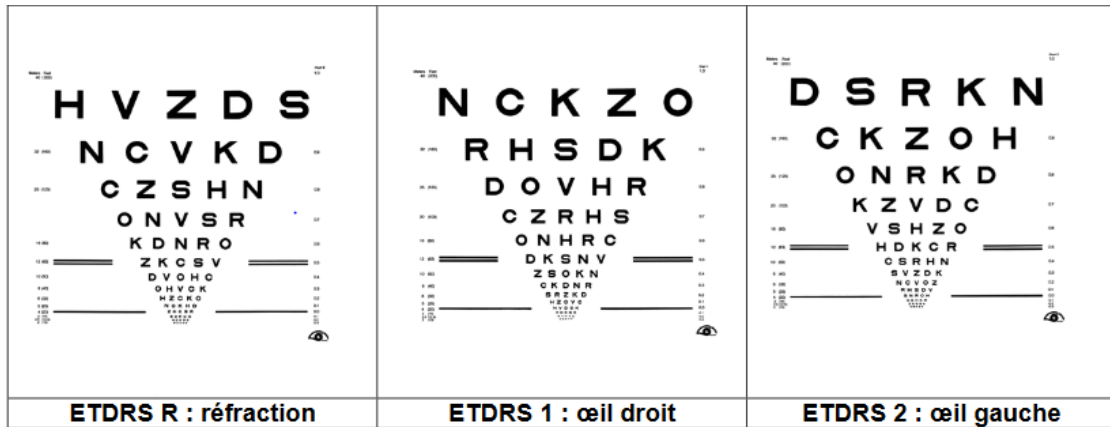


Figure 9 : Figure représentant les trois échelles ETDRS (Zanlonghi, 2002)

Chacune de ces échelles contient quatorze lignes de cinq lettres. Pendant cet examen, le patient est situé à 4 m de l'échelle et l'acuité visuelle mesurée pour chaque œil séparément peut varier entre 0,1 (1/10) et 2 (20/10). L'équivalence avec l'acuité visuelle de Snellen est lue sur le côté gauche de l'échelle ; celle-ci correspond à la dernière ligne dont au moins 3 sur 5 lettres ont été lues par le patient.

Si l'acuité visuelle obtenue est inférieure à 2/10, le test est refait pour les six premières lignes à nouveau avec le patient situé à 1 m de l'échelle.

Le score équivalent à 10/10 est de 55 ; on comptabilise toutes les lettres correctement lues.

L'avantage de cette échelle est qu'elle permet de quantifier l'acuité visuelle à la lettre près ; pour cette raison, elle est souvent utilisée au cours des traitements pour vérifier une amélioration de l'acuité visuelle.

- **L'échelle Parinaud** (annexe 2) : cette échelle est utilisée par les ophtalmologistes pour mesurer l'acuité visuelle de près. Dans cette échelle, on observe plusieurs paragraphes avec tailles de police d'écriture décroissantes. L'acuité visuelle mesurée peut varier entre Parinaud 14 (P 14) et Parinaud 1,5 (P 1,5). La vision de près « normale » est fixée à P2 (Site Médecine Sorbonne Université).

### La grille d'Amsler :

L'ophtalmologue questionne également le patient sur la présence de scotomes ou métamorphopsie. Il peut détecter cela via la grille d'Amsler.

Cet examen se fait œil par œil. Le patient doit fixer le point central de cette grille ; plusieurs cas peuvent se produire (annexe 3) : la grille peut apparaître déformée pour le patient, il peut y avoir une perte de la vision centrale, ou il peut se rendre compte d'une diminution de l'acuité visuelle de près). Cette grille permet donc de mettre en évidence plusieurs signes cliniques évocateurs de la DMLA.

### L'examen du fond d'œil (Ameli, 2017) :

Cet examen se pratique au cabinet de l'ophtalmologue chez le patient de tout âge et permet le dépistage de pathologies oculaires comme la DMLA ou encore le glaucome mais également de suivre l'évolution d'une pathologie oculaire déjà diagnostiquée.

C'est un examen courant, pratiqué au moins une fois par an lors des consultations ophtalmologiques. Cela permet d'observer la rétine et de détecter un décollement périphérique de cette membrane par exemple, mais également d'observer le nerf optique, les vaisseaux rétiniens et la macula.

L'ophtalmologiste a trois moyens à sa disposition pour pratiquer cet examen :

- L'ophtalmoscope : cet appareil permet d'éclairer les enveloppes de l'œil sans recours à une dilatation de la pupille ni contact avec l'œil.
- La lentille d'examen convexe : sans dilatation de la pupille ni contact avec l'œil.
- Le verre à trois miroirs : au préalable, l'ophtalmologiste pratique une dilatation de la pupille et une anesthésie locale de l'œil avant d'y poser ce verre. Ensuite avec une lampe à fente, il observe le fond d'œil en trois dimensions et dispose ainsi d'une vue exhaustive et précise du fond de l'œil. L'ophtalmologiste peut aussi rechercher des drusens, zones d'atrophies ou encore des zones d'hémorragies.



Figure 10 : Image représentant les outils utilisés lors de l'examen du fond d'œil disponible sur : <https://sites.google.com/site/amdmla/le-fond-d-oeil>

### c. [La tomographie en cohérence optique \(HAS, 2007\)](#)

La tomographie en cohérence optique (OCT) est une technique d'imagerie utilisant les lasers et qui peut être effectuée en cabinet d'ophtalmologie. Elle permet d'obtenir des images en coupe de l'œil. C'est un examen indolore, qui ne nécessite pas de dilatation de la pupille au préalable et permet de visualiser l'ensemble des couches de la rétine. Cet examen est utilisé pour le diagnostic de la DMLA, pour évaluer la gravité de l'atteinte oculaire mais également pour suivre l'évolution de la pathologie lorsque le traitement est instauré.

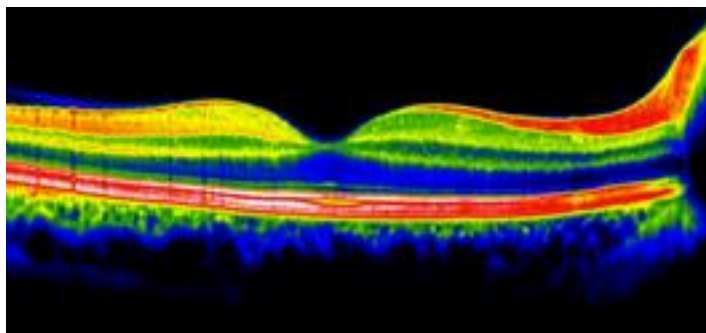


Figure 11 : Image représentant la structure d'une macula saine par (OCT) (Madar J., 2013)

#### d. L'angiographie du fond d'œil

L'angiographie du fond d'œil est une photographie des vaisseaux rétiniens (annexe 5) ; un colorant fluorescent est injecté par voie intraveineuse chez le patient, au pli du coude. Cette technique permet d'établir ou confirmer un diagnostic concernant une affection vasculaire de l'œil, d'orienter vers un type de traitement puis de suivre l'efficacité du traitement.

Ensuite, lorsque le diagnostic de DMLA est posé, l'ophtalmologiste procède à des examens complémentaires, à l'hôpital ou dans son cabinet, afin d'affiner le diagnostic et de préciser de quelle forme clinique de DMLA est atteint le patient.

### 2. Le traitement de la DMLA : des années 2000 à aujourd'hui

La prise en charge de la DMLA n'a cessé d'évoluer depuis les années 2000. Si auparavant, les alternatives thérapeutiques étaient quasi-inexistantes, la découverte des traitements de la famille des anti-VEGF a permis une révolution de la prise en charge de cette maladie et d'en améliorer le pronostic.

Toutefois, la prise en charge de la DMLA dépend de plusieurs facteurs :

- Le stade clinique de la maladie : précoce ou avancé,
- Et la forme clinique de la maladie : néo vasculaire ou atrophique.

La HAS a établi des recommandations de la prise en charge de la DMLA.

#### a. La photocoagulation au laser (Berdugo Polak M. et al., 2008)

Dans les années 2000, c'était le seul et unique traitement disponible. Cette technique permet la destruction thermique des néovaisseaux via un faisceau laser dirigé vers leur membrane ; elle provoque alors une « brûlure » à visée thérapeutique. L'objectif de ce traitement est de ralentir la progression de la maladie en détruisant les nouveaux vaisseaux formés qui sont remplacés par du tissu cicatriciel afin d'empêcher une atteinte de la vision périphérique. L'une des principales limites de ce traitement est qu'elle ne concerne que les formes cliniques



extra-fovéolaires, au stade précoce, c'est-à-dire celles qui n'affectent pas la zone centrale de la macula à l'origine de la vision précise : tous les nouveaux vaisseaux formés en dehors de la fovéa sont détruits au laser par « destruction thermique ». Mais pour être éligible à ce traitement, le patient doit présenter des néovaisseaux :

- Des néovaisseaux dont la membrane est située à plus de 1,5 mm du centre de la fovéa,
- Des néovaisseaux juxta-papillaires situés à plus de 200 microns de distance avec le bord de la papille.

De plus, le patient doit toujours en être au stade exsudatif. Dans les années 2000, seul 1 patient sur 5 était éligible à ce traitement.

C'est pour ces raisons qu'à l'heure actuelle la photo coagulation au laser ne figure plus en traitement de première indication ; cependant, elle reste prescrite en seconde intention si l'ophtalmologiste estime que la réponse aux traitements anti-VEGF est insuffisante.

Il a été noté « une récurrence chez 50 % des patients après photo coagulation, des extensions à long terme de cicatrices maculaires ainsi qu'un cas de formation d'un trou maculaire adjacent à la cicatrice atrophique de l'impact, découvert 3 ans après le traitement » (Berdugo Polak M. et al., 2008).

#### **b. La thérapie photo dynamique (PTD) : le début des années 2000 (Ficheux H., 2009)**

Cette technique permet à terme la destruction du tissu vasculaire néoformé grâce à l'association d'une molécule photo sensibilisante et d'une exposition à une source laser. Le mécanisme pharmacologique en cause est celui-ci : sous l'effet de la source lumineuse, la molécule photo-sensibilisante est transformée à un état excité. Cette molécule délivre alors des radicaux libres oxygénés et de l'oxygène singulet. Ces deux éléments provoquent des réactions chimiques qui aboutissent à l'altération de la paroi du vaisseau néo vasculaire et donc à des thromboses qui permettent de diminuer les microhémorragies et les phénomènes exsudatifs.

Cette technique est aussi utilisée pour le traitement de certains cancers, comme le cancer du poumon par exemple, mais l'application en ophtalmologie reste majeure.

Les paramètres qui conditionnent cette technique sont les suivants :

- Le choix de la molécule photo sensibilisante : la plus utilisée pour la DMLA est la verteporfin (Visudyne ®) dont les caractéristiques sont présentées en annexe 4. Les critères de choix d'une molécule photo sensibilisante sont présentés ci-dessous :
  - La molécule doit avoir une faible toxicité locale et systémique. En effet, elle est injectée en IV et il est possible que la concentration de la

molécule s'accumule chez le patient. Une faible toxicité est donc indispensable pour minimiser le risque de survenue d'effet indésirable.

- La molécule doit se lier spécifiquement aux tissus vasculaires néoformés et ne pas se lier aux tissus sains et aux molécules endogènes physiologiques. Sa sélectivité vis à vis de la cible est donc l'un des critères primordiaux du choix de la molécule photo sensibilisante dans un traitement considéré.
- Le profil pharmacocinétique de la molécule interfère dans le choix ; en effet, il est important qu'elle ait une demi-vie courte c'est à dire de l'ordre grandeur de l'heure (5 à 6 h comparé au Foscan® dont la demi-vie est de 96 h) et qu'elle soit correctement distribué vers le tissu cible. Cela conditionne l'intervalle de temps entre l'injection de la molécule photo sensibilisante et l'exposition à la source laser ainsi que la durée de cette exposition.
- Les propriétés physico-chimiques sont également à prendre en compte :
  - Son spectre d'absorption doit être différent de celui des molécules biologiques (avec des pics d'absorptions à des longueurs d'ondes différentes), comme l'hémoglobine par exemple. Dans le cas contraire, l'énergie lumineuse n'atteindra pas le tissu cible.
  - Plus son coefficient d'extinction molaire est grand, plus le pouvoir photosensibilisant de la molécule est élevée et donc cela nécessite une dose efficace plus faible de cette molécule pour provoquer le même effet.
- Une source lumineuse qui émet un rayon à la longueur d'onde adaptée à la molécule photosensible. Cette source de lumière doit être qualitativement (longueur d'onde) et quantitativement adaptée (puissance) à la molécule.
- L'oxygène disponible : celui-ci est indispensable pour la formation d'espèces réactives à l'oxygène (ERO).

Ce traitement associe les trois domaines suivants : la physique (source lumineuse), la biologie (destruction de tissu) et la chimie (ERO).

Les paramètres modulables par le professionnel de santé sont : la puissance du faisceau laser délivré et le temps d'exposition.

Le traitement par PTD est lent et instable. Généralement une amélioration fonctionnelle de la vision associée à une diminution des métamorphopsies, un blanchiment du scotome central et une amélioration de la vision des contrastes est décrite une dizaine de jours après la première séance mais cela persiste rarement. En revanche, la répétition du rayonnement permet d'obtenir des résultats encourageants et qui se stabilisent au cours du temps.

Les effets indésirables les plus fréquents sont la photosensibilisation locale et rarement une allergie systémique. De plus, suite à la réexposition, la molécule photo sensibilisante peut se lier à l'épithélium pigmentaire et entraîner ainsi une atrophie.

Des angiographies de contrôle à la fluorescéine permettent de surveiller l'évolution de la maladie et de visualiser les résultats suite à la PTD. Le schéma de prise en charge thérapeutique prévoit de retraiter si besoin à trois mois et la possibilité d'intégrer une alternative thérapeutique complémentaire s'il y a une persistance ou une reprise des phénomènes exsudatifs (Desmettre T. et al., 2004).

### c. Et l'injection intravitréenne d'anti VEGF : dès 2006

Depuis, de nouveaux traitements basés sur les anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) ont permis d'améliorer largement la prise en charge de cette pathologie. En 2006, l'essai clinique dans le cadre de la demande d'AMM de Ranibizumab (Lucentis®) démontrent qu'une injection intravitréenne mensuelle de cet anti VEGF (Lucentis®), médicament lancé par Novartis et Genentech, empêche la diminution de l'acuité visuelle d'environ 95% des patients et améliorent l'acuité visuelle d'environ 40% des patients recrutés pendant l'étude. Cela fait des anti VEGF, le premier traitement curatif qui permet de rétablir la vision pour les patients atteints de DMLA exsudative.

Contrairement aux alternatives thérapeutiques disponibles qui ralentissent surtout la progression de la maladie grâce aux anti VEGF, on peut désormais « améliorer » l'acuité visuelle des patients et ne pas uniquement ralentir l'évolution de la maladie

Le VEGF est un facteur de croissance qui stimule l'angiogenèse et la perméabilité vasculaire. On observe une concentration de VEGF très élevée chez les patients souffrant de DMLA exsudative. Les anti-VEGF possèdent une affinité très élevée pour le récepteur du VEGF (VEGF-R) concerné, il va donc se lier à lui. Le processus d'angiogenèse est donc freiné grâce à une méthode d'antagonisme de sélection inhibant la liaison VEGF – VEGF-R. C'est pour cette raison que plus ce traitement est instauré tôt, plus il est efficace ; il doit être initié dans les dix jours suivant le diagnostic de la pathologie. Dans les stades précoces de la maladie, en empêchant l'angiogenèse, les anti-VEGFs freinent l'évolution de la maladie. Cependant, sur des stades plus avancés et cicatrisés, l'efficacité des anti-VEGF est très limitée.

Le premier anti VEGF à obtenir une AMM est le pegaptanib (Macugen®) en 2006. Aujourd'hui, cet anti-VEGF n'est presque plus utilisé, suite à la découverte de nouveaux inhibiteurs de facteurs de croissance plus efficaces.

Le ranibizumab (Lucentis®) et l'aflibercept (Eylea®) sont deux anti-VEGF avec un schéma thérapeutique différent et dont l'efficacité a été jugée similaire par l'EMA dans l'indication de la DMLA exsudative.

Enfin, le bévacizumab (Avastin®), un anticancéreux dont l'AMM a été obtenu en 2005 et également prescrit dans un usage hors AMM pour le traitement de la DMLA exsudative. En France, ce traitement possède une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) et est pris en charge par l'assurance maladie.

Voici les effets indésirables (EI) relevés pour les anti VEGF : « endophtalmie, cataracte, hémorragie ». Ces EI sont surtout imputés au mode d'administration du traitement, l'injection intravitréenne qu'à la molécule. Des injections à répétition peuvent dans de rares cas, entraîner un amincissement de la rétine et une atrophie. Enfin, comme tout traitement qui

repose sur un antagonisme de sélection, une utilisation répétée de la molécule peut entraîner une tachyphylaxie.

Les contre-indications à ce traitement sont les infections oculaires et une hypersensibilité à l'un des excipients.

**d. [La supplémentation nutritionnelle](#)** (Massé A. et al., 2017)

**Les apports nutritifs à privilégier**

La supplémentation nutritionnelle est le seul traitement connu pour la DMLA sèche ; il peut également être utilisé en complément du traitement mis en place pour la DMLA exsudative. Un essai clinique a été mis en place en 2001 par le National Eyes Institute (NEI) pour évaluer l'influence de la supplémentation nutritionnelle sur l'évolution de la DMLA. Et le résultat est positif pour cette alternative thérapeutique. Un suivi pendant six ans a confirmé que la supplémentation en certains antioxydants (vitamine C, E et bêta-carotène) et/ou en cuivre, zinc permet de ralentir la progression de la DMLA et parfois même la bilatéralisation de la maladie. Les acides gras polyinsaturés oméga 3, très présents dans les membranes des photorécepteurs, font partie des composants à privilégier dans l'alimentation ou via des compléments alimentaires (Kassoff A. et al., 2001).

L'étude clinique AREDS (Age-Related Eye Disease Study) est le seul essai clinique contrôlé randomisé à large échelle qui démontre un effet bénéfique de la supplémentation nutritionnelle (vitamine C, E et bêta-carotène, cuivre, zinc) pour les patients atteints de DMLA. En effet, on observe un ralentissement de la progression de la maladie à cinq ans de suivi (Nupura Krishnadev et al., 2010). La supplémentation nutritionnelle est recommandée sur la base de cette étude.

En fonction de la forme et du stade de la maladie et des antécédents familiaux, l'ophtalmologue, adaptera la prescription de supplémentation nutritionnelle. Plusieurs compléments alimentaires ont été développés pour répondre aux différents besoins. Classiquement, la prescription correspond à (Nupura Krishnadev et al., 2010) :

- 500 mg de vitamine C,
- 400 UI de vitamine E,
- 15 mg de bêta-carotène,
- 80 mg d'oxyde de zinc,
- 2 mg d'oxyde de cuivre.

**Leurs mécanismes d'action**

- Les acides gras polyinsaturés, en particulier l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) sont retrouvés en quantité importante au niveau des photorécepteurs. Ils ont deux grandes fonctions (Seddon J.M., 1995) :
  - ✚ Une fonction régénérative de la rétine : en effet, on les retrouve dans la composition membranaire des photorécepteurs.

- ✚ Une fonction anti-inflammatoire : via la liaison compétitive entre les acides gras poly-insaturés et l'acide arachidonique lors de la liaison avec la cyclo-oxygénase au profit de ces acides gras poly-insaturés. La diminution de la liaison entre l'acide arachidonique et cette enzyme entraîne une diminution de sa métabolisation en eicosanoïdes. La quantité de prostaglandines pro-inflammatoires qui sont des eicosanoïdes, est donc diminuée ce qui pourrait ralentir la synthèse des néo vaisseaux choroïdiens.
- Ils ont donc un rôle anti-apoptotique, anti-ischémique et anti-inflammatoires.
- Les pigments caroténoïdes (Delcourt C. et al. 2012) : en effet, un pigment, la xanthophylle, composée de deux caroténoïdes, la xanthine et la lutéine, protège les photorécepteurs de la photo-oxydation et est un constituant de la rétine. L'étude Pimavosa, suggère une corrélation positive entre la concentration plasmatique de la lutéine et la xanthine, la densité de la xanthophylle ce qui expliquerait l'influence bénéfique des caroténoïdes sur les patients atteints de DMLA.
  - Le zinc (Desmettre T., 2004) : cet élément a deux fonctions :
    - ✚ Une fonction antioxydante : c'est un cofacteur de deux enzymes à fort pouvoir antioxydant, la catalase et la super-oxyde-dismutase. Ces deux enzymes captent les radicaux libres.
    - ✚ Une fonction régénérative : c'est un cofacteur de l'enzyme synthétisant les pigments de la rétine, la rétinol-deshydrogénase.
  - Le cuivre (Delcourt C. et al. 2012) : cet élément permet de compenser les effets du zinc qui diminue l'absorption du cuivre par l'intestin.

Toutefois, il est à noter que malgré ces effets bénéfiques supposés et contrairement aux traitements présentés ci-dessus (en a., b. et c.), les compléments alimentaires ne sont pas remboursés par l'assurance maladie en France et restent à la charge du patient.

#### e. Les alternatives non thérapeutiques

Les alternatives non thérapeutiques disponibles actuellement permettent d'apporter des solutions pour pallier la déficience visuelle, d'intervenir sur les facteurs de risques évitables développés dans le paragraphe II. A. 1. et enfin l'information et le dépistage de la DMLA.

Tout d'abord, l'une des premières alternatives proposées aux patients atteints de DMLA est la rééducation visuelle avec l'opticien et/ou l'orthoptiste. Le but est d'utiliser au mieux la vision résiduelle pour pallier la perte de l'acuité visuelle. Dans la mesure où l'acuité visuelle déficiente principalement touchée est l'acuité visuelle de près, plusieurs recours sont possibles :

- Une prise en charge par l'orthoptiste peut s'avérer utile : grâce à une série d'exercices, l'orthoptiste enseigne au patient à voir en mobilisant la rétine périphérique qui est peu touchée pour combler la perte d'acuité visuelle de près.

- Une prise en charge par l’opticien et les moyens à sa disposition pour pallier la perte d’acuité visuelle : via des verres grossissants à utiliser de près, ou l’utilisation de l’éclairage à bon escient pour combler la perte de vision des contrastes.

Ensuite, il est également possible de réduire les facteurs de risque environnementaux afin de freiner la progression de la maladie ; voici des règles hygiéno-diététiques recommandés par les praticiens de santé : réduire le tabagisme et adopter une alimentation riche en antioxydant et en zinc.

Enfin, des journées nationales d’information et de dépistage de la DMLA sont organisées par l’association DMLA depuis 2007, tous les ans afin de contribuer à l’information de la population sur cette pathologie. A cette occasion, et des camions itinérants et des centres de dépistage partenaires sont mis en place dans plusieurs grandes villes de France à la disposition des populations. L’objectif est de permettre les dépistages des populations « à risque » tels que définis sur le site officiel de la journée de la DMLA (Journées Macula, 2016) :

- « Toute personne de 55 ans ou plus non suivie ou n’ayant pas bénéficié d’un examen depuis plus d’une année.
- Ne présentant pas de signes de la maladie.
- Sujet, ou non, à des facteurs de risque de DMLA : fumeur, antécédents familiaux de DMLA ou MLA découverts lors d’un précédent examen.
- Les patients diabétiques (type 1 ou 2) qui souffrent d’une maculopathie diabétique sans le savoir. Le dépistage concerne tous les patients diabétiques n’ayant pas eu un suivi ophtalmologique depuis plus d’un an.
- Les patients souffrant d’une forte myopie (correction optique de -6 dioptries ou plus). »

En conclusion, il ne fait plus aucun doute que la DMLA, qui fût longtemps considérée comme une dégénérescence oculaire sénile, est une maladie chronique qui requiert une prise en charge pluridisciplinaire à long terme.

Par ailleurs, si la prise en charge thérapeutique de la DMLA humide a connu une véritable révolution depuis les années 2000, la DMLA sèche ne présente toujours aucun traitement curatif pouvant freiner la progression de la maladie. Il y a donc à ce jour un réel besoin et enjeu thérapeutique à maîtriser l’ensemble des phénomènes étiologiques de la DMLA afin de découvrir une alternative thérapeutique à la DMLA sèche (Tick S. et al., 2018). Dans la prise en charge de cette pathologie, plusieurs acteurs ont un rôle primordial :

- Le patient : pour le diagnostic de la maladie mais également pendant la phase de traitement. L’observance et l’auto surveillance sont indispensable pour optimiser les chances d’amélioration du pronostic de la DMLA.
- L’ophtalmologue : pour le diagnostic, la mise en place d’un schéma thérapeutique adapté à la forme et au stade de DMLA et le suivi.

- L’orthoptiste : pour la rééducation visuelle.
- L’opticien : pour conseiller sur des outils permettant d’aider à corriger les symptômes de la DMLA.
- Le pharmacien : pour la délivrance et le conseil associé au traitement via le traitement curatif et les compléments alimentaires proposés.

### **III. L’Avastin® dans le traitement de la DMLA**

#### **A. Le bévacizumab : un anticorps monoclonal recombinant**

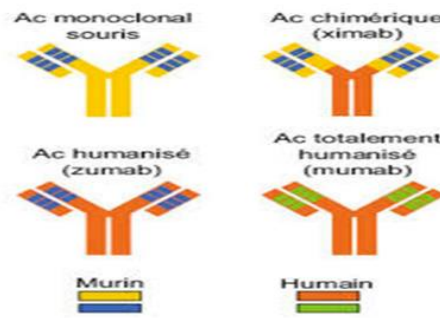
Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-VEGF commercialisé par Roche sous le nom d’Avastin®.

L’une des classes pharmacologiques principales de traitement anti-angiogéniques est représenté par les anticorps monoclonaux. L’une de leur caractéristique principale est leur haute spécificité pour une cible donnée qu’ils neutralisent en la liant.

Cet anticorps monoclonal est produit à partir de systèmes mammaliens, et plus précisément de la cellule CHO issue d’ovaires de hamster chinois. Cette lignée cellulaire a été validée par les autorités de santé réglementaires et est utilisée dans le domaine de l’industrie pharmaceutique depuis plus d’une vingtaine d’années.

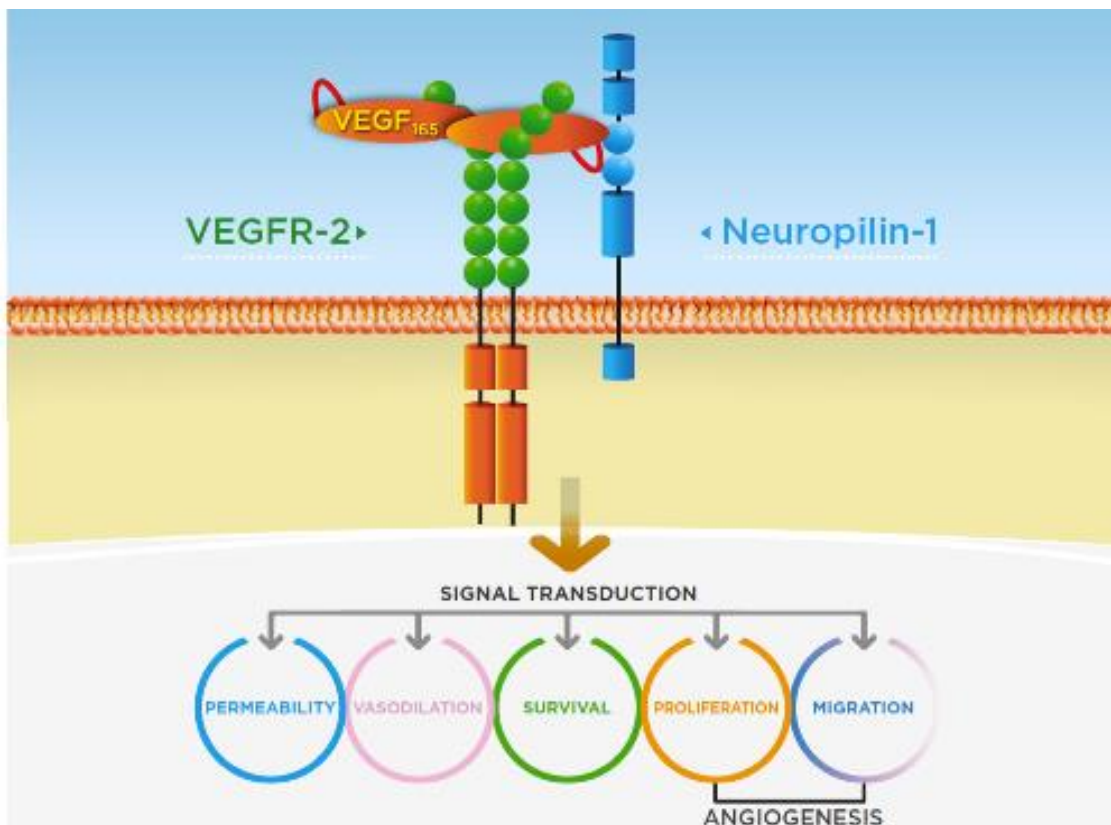
Les anticorps recombinants sont synthétisés *in vitro*, sans recours à des animaux de laboratoires, en modification le génome de cellules isolées *in vitro* ou de micro-organismes. Cela se fait via un vecteur permettant d’encoder l’anticorps, et ce couple vecteur-anticorps est alors introduit dans le génome de la cellule hôte. Grâce à cette technique, il est possible de produire des anticorps avec des caractéristiques biologiques et chimiques très proches de celle des protéines physiologiques synthétisées par le corps humain. Tous les anticorps produits sont identiques et produits par un seul type cellulaire.

Pour réduire l’immunogénicité des anticorps hétérologues, on greffe les régions qui déterminent la complémentarité avec l’antigène (au niveau de l’épitope) sur l’anticorps humain. On obtient ainsi 90 à 95 % de pourcentage humain de l’anticorps qui ont conservés l’affinité des anticorps murins. Seules les régions hypervariables sont d’origine murine. Dans notre cas, le bévacizumab est à 93% humain et 7% murin.



**Figure 12 : Schéma représentant les différents types d'anticorps monoclonaux (Master 1 Génétique du développement)**

Comme tous les anticorps monoclonaux, c'est une immunoglobuline G. Avec un poids moléculaire important, caractéristique des anticorps monoclonaux, environ 149 kDaltons (kDa), il possède un seul épitope. Il a une haute affinité avec une partie présente dans toutes les isoformes du VEGF-A, y compris dans ses fragments protéolytiques actifs. Il inhibe ainsi la liaison VEGF-A et VEGF-R2.



**Figure 13 : Schéma représentant l'isoforme majoritaire du VEGF-A (VEGF-A165) se liant au VEGF-R2 (Amadio M., Govoni S., Pascale A., 2016)**

En se liant au VEGF, cette molécule inhibe les mécanismes d'angiogenèse et de vascularisation, le bévacicumab empêche la synthèse de nouveaux vaisseaux et stabilise les vaisseaux déjà formés. Les récepteurs de ce facteur sont spécifiquement localisés à la surface des cellules endothéliales. Et le VEGF a 2 récepteurs :



- Le Flt-1 (VEGFR-1),
- Et le KDR (VEGFR-2).

Le ranibizumab et le bécavizumab lient le même fragment, le « Receptor Binding Domain » (RBD) qui est commun aux isoformes du VEGF-A. Comme vu précédemment, le VEGF-A se lie spécifiquement au VEGFR-2. Par ailleurs, présentant la même cible que le ranibizumab, qui bénéficie d'une AMM pour l'indication de DMLA humide, le bécavizumab est largement utilisé hors-AMM pour ses propriétés anti-angiogéniques oculaires, pour des raisons que nous détaillerons dans la seconde partie.

## **B. Le mécanisme d'action du bécavizumab dans la DMLA**

Les acteurs responsables (médiateurs) de l'angiogenèse pathologique dans la DMLA exsudative sont les VEGFs. Ce qui explique que l'une des alternatives thérapeutiques envisagées soit des traitements ciblant les VEGFs.

Six types de VEGF différents ont été observés et ils appartiennent tous à la famille des VEGF : le VEGF-A, le VEGF-B, le VEGF-C, le VEGF-D, le VEGF-F et le placenta growth factor (PIGF). Ce sont une classe de glycoprotéines homo dimériques avec une structure similaire : 8 résidus cystéines liés par un domaine VEGF homologue.

Les VEGFs possèdent une affinité très forte à la famille de récepteur à tyrosine kinase VEGF-R ; ils expriment leurs propriétés d'angiogenèse, de vasculogénèse et de lymphogénèse via leur liaison à cette famille de récepteurs dès le stade embryonnaire et tout au long de la vie. Cette famille de récepteurs appartient à la classe des récepteurs à activité enzymatique. Ce sont des protéines transmembranaires associée à une protéine de la membrane plasmique et qui ont :

- Une fonction réceptrice via leur extrémité extracellulaire qui se lie aux médiateurs endogènes que sont les facteurs de croissance VEGF,
- Et une fonction effectrice via la signalisation intracellulaire.

Ce récepteur peut être divisé en trois parties :

- Une partie extracellulaire : constituée de sept domaines immunoglobuline like.
- Une partie intramembranaire,
- Et une partie intra-cellulaire constituée d'un domaine à tyrosine kinase qui enclenche la signalisation intra-cellulaire dès liaison du ligand au récepteur.

Il existe trois types de VEGF-R : le VEGF-R1, R2 et R3 :

- Le VEGF-R1 ou fms-related tyrosine kinase 1 (Flt-1) est un récepteur localisé principalement à la surface des cellules endothéliales et des cellules

inflammatoires. Ce récepteur n'a pas d'effet fonctionnel sur l'angiogenèse via la signalisation intra-cellulaire. Il peut se lier avec le VEGF-A, le VEGF-B et le PlGF. Des tests réalisés chez la souris laissent suggérer qu'en « séquestrant » le VEGF-A, ligand du VEGF-R2, qui stimule la néo vascularisation, le VEGF-R1 minimiserait les processus de néo vascularisation déclenchée par la liaison entre le récepteur VEGF-R2 et le facteur de croissance VEGF-A.

- Le VEGF-R2 ou KDR : comme le VEGF-R1, il est principalement retrouvé à la surface des cellules endothéliales et des cellules inflammatoires. Ce récepteur, lié au VEGF-A, a un rôle majeur dans le phénomène de néovascularisation. Cette liaison est à l'origine d'une cascade de signalisation intra-cellulaire aboutissant à la formation de nouveaux vaisseaux.
- Le VEGF-R3 est exprimé uniquement sur les cellules endothéliales lymphatiques. Il n'a aucun rôle fonctionnel dans le processus de néo vascularisation identifiée dans la DMLA exsudative. Il peut se lier au VEGF-C et VEGF-D.

Voici les différents types de VEGF intervenant dans la physiopathologie de l'angiogenèse (Fajnkuchen F. et al., 2008) :

- Le VEGF-A a été désigné en 1989 comme étant « le facteur angiogénique majeur des cellules endothéliales » (Weber M. et al., 2014) et a plusieurs fonctions :
  - Il stimule la monogénèse des cellules endothéliales : il a donc un effet sur la néo vascularisation.
  - Il inhibe l'apoptose des cellules endothéliales : il a donc un effet sur la survie des nouveaux vaisseaux.
  - Il active le recrutement des cellules endothéliales : il a donc un effet sur la migration de ces cellules.

Ce facteur a donc un rôle majeur dans le phénomène de l'angiogenèse de la DMLA exsudative. En se liant à ses deux récepteurs, le VEGF-R1 et surtout le VEGF-R2, la réponse cellulaire déclenchée est la prolifération de cellules endothéliales. Il possède de nombreuses isoformes qui ont un nombre d'acides aminés différents. Les plus importantes sont celles à 121, 165, 189 ou encore 206 acides aminés. Le VEGF-A 165 est l'isoforme la plus répandue. Contrairement aux vaisseaux physiologiques qui sont présents depuis longtemps, les VEGFs ont une réelle action sur les nouveaux vaisseaux même une fois formés pour garantir leur survie. Les nouveaux vaisseaux dépendent plus des VEGFs, ce qui explique qu'en inhibant ce facteur de croissance ou la signalisation moléculaire du VEGF-R2, on puisse également avoir une influence sur les vaisseaux formés et donc traiter la DMLA exsudative.

- Le VEGF-B et le PlGF : ils se lient au récepteur VEGF-R1 et à priori n'ont aucun effet sur l'angiogenèse physiologique. En revanche, il a été constaté que leur inhibition coïncidait avec une diminution des phénomènes de néo vascularisation. L'hypothèse prédominante pour expliquer cela est :
  - En inhibant le VEGF-B et le PlGF, le récepteur VEGF-R1 est libre. Une partie des VEGF-A peut alors se lier à ce récepteur sans qu'il n'y ait aucun effet sur la néo vascularisation car le VEGF-R1 n'intervient pas dans ce processus.
  - Cela entraîne une diminution de la proportion de VEGF-A disponible pour le VEGF-R2.
  - La diminution du nombre de liaisons VEGF-A et VEGF-R2 se traduit par une diminution de la néo vascularisation.

Ainsi, les anti-VEGFs qui inhibent le VEGF-B et le PlGF permettent de traiter le phénomène d'angiogenèse pathologique observé dans la DMLA exsudative.

- Le VEGF-C et le VEGF-D : ils se lient spécifiquement au VEGF-R3 qui a un rôle dans l'angiogenèse de vaisseaux lymphatiques. Ces vaisseaux ne sont pas impliqués dans la DMLA exsudative et ne sont d'ailleurs pas présent dans l'œil.

De manière générale, la liaison d'un VEGF à son récepteur VEGF-R entraîne l'activation de l'activité enzymatique de ce couple ligand - récepteur. Cette activité s'exprime via la phosphorylation de l'hydroxyle d'un résidu tyrosine d'une protéine substrat. Cela peut aboutir :

- A l'autophosphorylation du récepteur lui-même,
- Ou à l'activation de protéines intracellulaires de signalisation. Dans ce cas, deux voies sont principalement exprimées (Bretagne M. et al., 2016) :
  - La voie des MAP kinases (RAF/ERK/MEK),
  - Et la voie PI3 K/AKT/mTOR.

La voie PI3 K/AKT/mTOR se caractérise par la phosphorylation de PIP2 en PIP3 et donc l'activation de la PI3 kinase. Cette enzyme active ainsi les protéines à domaine « PH » donc PKB ou Akt qui à leur tour, phosphoryle le facteur de transcription. En conclusion, la PI3K via la synthèse de PIP3 active les enzymes PKB/Akt et permettent la régulation de facteurs de transcriptions.

La voie des MAP- kinase se caractérise par des protéines kinases activées en cascade par phosphorylations successives :

- La MAPKKK est une famille de kinase activées par phosphorylation ou par interaction avec des petites protéine G. La séril/thréonine kinase phosphorylent les MAPKK.
- La MAPKK est une famille de kinase activées par la famille MAPKKK et phosphorylent les résidus tyrosyles et thréonyls des MAPK.
- La MAPK est une famille de kinases activées par MAPKK ; ce sont des séril/thréonyl kinases qui phosphorylent des facteurs de transcription et permettent ainsi leur régulation.

Voici un schéma représentant les deux voies décrites ci-dessous :

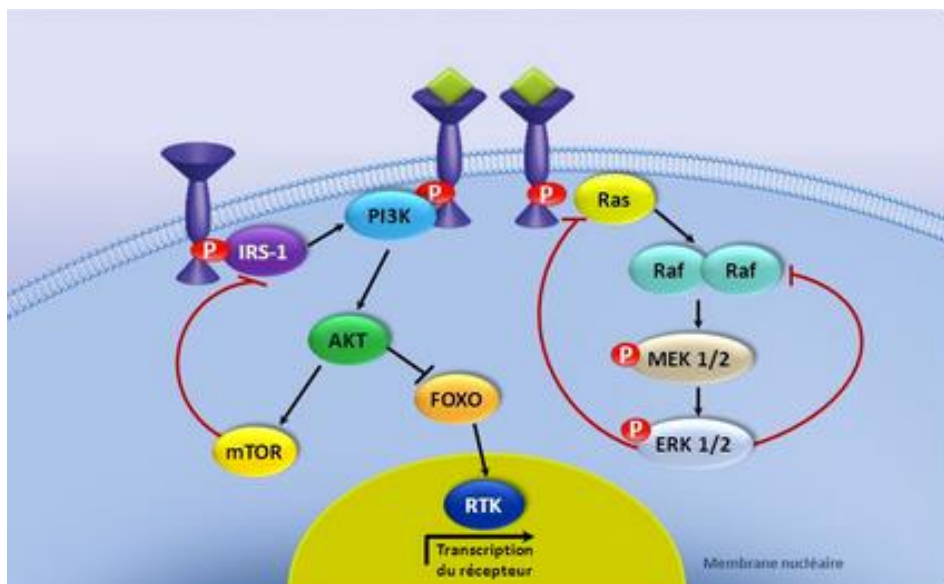


Figure 14 : Schéma représentant les voies PI3 K/AKT/mTOR et la voie des MAP – Kinase (Laurent-Puig P.)

En conclusion, plusieurs enzymes tyrosines kinases interviennent dans la signalisation intracellulaire activé par la liaison ligand (VEGF) – récepteur (VEGF-R). Via un mécanisme de phosphorylation successive, ces enzymes permettent de réguler l’activité des facteurs de transcription et donc la transduction du signal extracellulaire. La voie du VEGF est donc une cible thérapeutique potentielle pour inhiber les effets pro-angiogéniques pathologiques déclenchés par la liaison VEGF – VEGF-R. L’objectif est de bloquer les voies médiées par les récepteurs. Différentes approches ont été découvertes et impliquent des mécanismes différents :

- Bloquer la fixation du médiateur endogène, le VEGF, via :
  - Des antagonistes du récepteur : donc une origine chimique,
  - Des anticorps anti-VEGF-R : donc une origine immunologique avec par exemple les anticorps anti-VEGF pour le traitement cancer colorectal. C’est le cas de l’Avastin®.
- Inhiber les voies de transduction du signal via :

- Une inhibition de l'activité enzymatique :
  - Des tyrosines kinases : en bloquant le site de liaison de l'ATP sur le VEGF-R, l'activité tyrosine kinase est inhibée avec par exemple erlotinib (Tarceva®) pour le traitement du cancer poumon du poumon et du pancréas.
  - Des MAP kinase.
- Ou réprimer la machinerie transductionnelle. L'application de ce mécanisme peut être illustré par les ribozymes. Ce sont des séquences de ribonucléotides qui scindent les ARNm et s'oppose donc ainsi à l'expression des gènes. Par exemple, Angiozyme ® qui a des essais cliniques en cours pour diminuer l'expression des VEGF-R dans certains cancers.

L'ensemble de ces mécanismes d'inhibition pourrait faire l'objet de recherches pour être appliqués dans le traitement de la DMLA exsudative.

Les traitements utilisés pour la DMLA exsudative reposent sur l'inhibition des propriétés angiogéniques des protéines VEGF, produites dans la rétine. Ces VEGFs augmentent la perméabilité vasculaire de la rétine et permettent ainsi une néo vascularisation. Voici quelques exemples d'application oculaires d'agents anti-VEGFs (Chakravarthy U. et al., 2013) :

- Le pegaptanib sodium : commercialisé par Bausch & Lomb sous le nom de Macugen®, c'est le premier anti-VEGF utilisé dans les essais cliniques pour le traitement de la DMLA néo vasculaire. C'est un aptamère, c'est à dire un oligonucléotide synthétique qui lie spécifiquement l'isoforme VEGF-A165.
- Le ranibizumab : commercialisé par Novartis sous le nom de Lucentis®, c'est un fragment d'anticorps qui lie toutes les isoformes du VEGF-A.
- Le bévacizumab: il cible toutes les isoformes du VEGF-A et a eu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement du cancer du côlon métastatique. Initialement, il était utilisé en thérapie intraveineuse pour le traitement de la DMLA avant d'être utilisé par injection intravitréenne dans le cadre d'une utilisation hors AMM. Dans le cadre de la DMLA exsudative, en liant le VEGF-A, il empêche principalement la liaison VEGF-A et le VEGF-R2. Ainsi les voies de transduction intracellulaire PI3K et MAP Kinase ne sont pas activées et les facteurs de transcriptions qui interviennent pour la mitogénèse des cellules endothéliales, la survie des nouveaux vaisseaux et le recrutement des cellules endothéliales ne sont pas activés. Ainsi le processus de néo vascularisation est inhibé.

En Europe, l'AMM initiale de la molécule bévacizumab a été obtenue en 2005 par le laboratoire pharmaceutique Roche dans des indications en oncologie et l'AMM initiale du ranibizumab (Lucentis®) dans l'indication de la DMLA a été obtenue en 2007 par le laboratoire pharmaceutique Novartis. Ces deux molécules ont une action thérapeutique

similaire ce qui a permis de supposer l'utilisation du bécacizumab dans la DMLA. Le bécacizumab, par ses applications médicales diverses, illustre parfaitement la possibilité d'appliquer un traitement à plusieurs pathologies différentes en modifiant la voie d'administration.

## Partie 2 : Le cadre réglementaire de la RTU de l'Avastin® dans la DMLA

### I. Une RTU sur décision de l'ANSM

#### A. Définition d'une RTU

Une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) d'un médicament est l'octroi conditionnel d'usage hors-AMM par l'autorité de santé française, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

On entend par un usage hors-AMM une prescription non conforme à celle définie dans l'AMM : que cela concerne l'indication thérapeutique, la population cible du traitement, le schéma d'administration (la posologie et la durée de traitement) et de manière plus globale tout écart à ce qui est défini dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

La RTU est accordée pour un usage hors-AMM, si au moment de l'évaluation du dossier, la balance bénéfice risque est estimée favorable au sein de la population cible visée et qu'il est constaté un besoin médical non satisfait pour cette indication. Elle est donc délivrée temporairement par l'ANSM pour l'usage d'un médicament dans une indication spécifique. La durée de validité de la RTU est de 3 ans maximum renouvelable.

La possibilité d'octroi d'une RTU est autorisée en France via l'article L.5121-12-1 du code de la santé publique. Cette alternative réglementaire, introduite en France par la loi du 29 décembre 2011, permet à tous médicaments bénéficiant déjà d'une AMM en France, de se voir octroyer une indication hors AMM, sous réserve des conditions mentionnées dans le paragraphe « Critères d'obtention » ci-dessous. Il n'existe aucun équivalent de la RTU dans le droit européen.

La différence entre une RTU et une Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU), est qu'une RTU est une dérogation délivrée pour un médicament ayant déjà une AMM dans une indication différente et donc déjà commercialisés en France.

Dans le cadre de sa mission de surveillance et de sécurisation de l'usage des médicaments, l'ANSM peut initier une RTU pour un médicament lorsqu'une situation d'utilisation hors-AMM est identifiée et lorsqu'un besoin thérapeutique non satisfait est confirmé.

Comme décrit dans les Principes généraux et éléments d'information sur les modalités d'élaboration et de mise en œuvre des RTU par l'ANSM (ANSM, 2012), toute prescription d'un médicament hors-AMM peut également être signalée à l'ANSM par les organismes suivants, s'ils estiment que, ce faisant, une RTU peut être délivrée :

- « Le ministère de la santé français,
- Le ministère de la sécurité sociale française
- La haute autorité de santé (HAS)
- L'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM)
- L'institut national du cancer (INCA)
- Centres d'expertise ("centres de référence") sur les maladies rares
- Et les associations de patients agréées. »

Quel que soit l'organisme qui émet ce signalement, seule l'ANSM a la possibilité de délivrer une RTU ; de plus, comme prévu par le décret n° 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques (Annexe 2), voici les informations à préciser :

- « L'indication,
- La posologie et le mode d'administration,
- Les effets indésirables,
- Et le classement de la spécialité dans les catégories mentionnées à l'article R. 5121-36, s'il diffère de celui indiqué dans l'autorisation de mise sur le marché. » Ce classement précise quel est le praticien autorisé à prescrire le médicament concerné.

## **B. L'encadrement réglementaire d'une RTU**

### 1. Les textes de loi :

En France, quatre textes réglementaires encadrent la RTU :

- La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Annexe D)<sup>1</sup> : c'est le premier texte de loi qui introduit la notion de RTU et les paramètres encadrant la RTU.
- Le décret n° 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques.
- *La loi n°2014-892 du 8 août 2014 - article 10* (JORF, 2014a) encadre la procédure de RTU et précise les droits et obligations de tous les intervenants : l'entreprise pharmaceutique exploitante, l'ANSM et les prescripteurs. Voici un extrait de cet article qui définit une RTU :  
*« I.-Une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve qu'une recommandation temporaire d'utilisation établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sécurise l'utilisation de cette spécialité dans cette indication ou ces conditions d'utilisation et que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. »*
- *Le Décret n°2014-1703 du 30 septembre 2014 modifiant les règles relatives à l'élaboration de recommandations temporaires d'utilisation* (JORF, 2014b) spécifie sous quelles conditions l'ANSM peut établir de telles recommandations.



## 2. Les critères d'obtention d'une RTU

Voici les critères examinés par l'ANSM avant l'octroi d'une RTU (ANSM, 2012) :

- La qualité des preuves scientifiques,
- Le caractère innovant du médicament dans l'indication donnée,
- Le profil de sécurité du médicament concerné,
- Le pronostic et la prévalence de la pathologie,
- Et enfin l'existence d'essais cliniques en France pour cette indication.
- Afin d'évaluer la possibilité d'une RTU, l'ANSM demande au laboratoire pharmaceutique titulaire de l'AMM du médicament de lui fournir, sous un délai de 3 mois, un ensemble d'informations scientifiques, épidémiologiques, administratifs.

A l'issue de l'expertise, si le ratio bénéfice/risque est estimé favorable, c'est à dire supérieur à 1, dans une indication et s'il est établi qu'il y a un besoin thérapeutique non satisfait alors l'ANSM octroi la RTU. Pour cela, l'autorité de santé française met en œuvre un protocole de suivi du traitement et un projet de convention avec le/les laboratoires titulaires de l'AMM du médicament en France ou responsable de son exploitation.

## 3. Surveillance après octroi de la RTU

Cette autorisation est accordée par l'ANSM sous réserve du respect d'obligations spécifiques concernant la sécurité du médicament. L'ANSM engage donc sa responsabilité en autorisant un médicament à être utilisé dans le cadre d'une indication pour lequel le médicament n'a pas d'AMM. En effet, lorsqu'un médicament bénéficie d'une AMM pour des indications, le laboratoire titulaire de l'AMM est responsable de la surveillance post-commercialisation. L'ANSM doit donc veiller à ce que la surveillance du médicament utilisée dans le cadre de la RTU soit également assuré. C'est pour cette raison, que dans le cadre de la RTU, le laboratoire pharmaceutique titulaire de l'AMM du médicament a la responsabilité de mettre en place un suivi des patients traités par ce médicament afin de sécuriser son utilisation.

Il est à noter que certains risques associés aux médicaments ne sont identifiés qu'après l'utilisation à grande échelle du médicament dans l'indication concernée. C'est pour cette raison qu'est mis en place un « plan de gestion des risque » pour tout nouveau médicament qui obtient une AMM. Ceci afin de définir les risques identifiés et les risques potentiels du médicament. L'Avastin® disposait déjà d'un plan de gestion des risques européens depuis 2005 dans le cadre de ses indications en oncologie.

## **C. La RTU d'Avastin® pour la DMLA**

Le 24/06/2015 (JORF, 2015), l'ANSM a accordé une RTU à l'anticorps monoclonal recombinant Avastin® commercialisé par les Laboratoires Roche dans l'indication de la

DMLA humide. Cette RTU a débutée le 01/09/2015 (JORF, 2015) et a été renouvelée pour 3 ans le 01/09/2018.

Voici les principaux paramètres de cette RTU (ANSM, 2015) :

- L’indication : la DMLA néo vasculaire,
- La posologie et le mode d'administration : 1.25 mg (soit 0,05 ml), administrée en une injection intravitréenne. Deux injections sur le même œil doivent être espacées d’au moins quatre semaines.
- Les effets indésirables : comme écrit dans le protocole de suivi « des effets inflammatoires de type endophtalmie, uvéite et iritis ; des effets non inflammatoires de type acuité visuelle diminuée, douleur oculaire, décollement de la rétine, vision trouble, corps flottants vitréens.
- Et le classement de la spécialité : « Liste I – Réserve à l’usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie »

Conformément à la loi, afin d’encadrer cette utilisation, un protocole de suivi a été élaboré par l’ANSM afin d’encadrer toutes les étapes de cette RTU : de la prescription par le médecin à la dispensation par le pharmacien, l’administration et la surveillance par le médecin.

## 1. Conditions de prescriptions et délivrance

### a. Condition de prescription

Avant d’établir la prescription, l’ophtalmologiste informe le patient de la possibilité de traitement de la DMLA humide via l’Avastin® en tant que RTU ainsi que les risques possibles et les traitements alternatifs disponibles. Si le patient accepte le traitement avec l’Avastin®, alors le médicament est prescrit par l’ophtalmologiste dans le cadre de la DMLA humide via une fiche de prescription et de suivi d’Avastin® (annexe 6) mise à disposition par l’ANSM.

### b. La dispensation

Dans le cadre de son AMM en oncologie, l’Avastin® est une solution à diluer pour perfusion en intraveineuse. Dans son résumé des caractéristiques du produit (RCP) rédigé par les Laboratoires Roche, l’Avastin® est décrit comme « un liquide limpide à légèrement opalescent, incolore à brun pâle ».

Or dans le cadre de la RTU, l’Avastin® est administré par injection intravitréenne. Au vu de l’enjeu d’obtenir une solution stérile à usage ophtalmique, seules les pharmacies usage intérieur (PUI) des établissements de santé peuvent s’occuper de la préparation de seringues prêtes à l’emploi. Les PUI sont les seules structures à disposer de l’équipement et de l’expertise requis pour préparer la seringue de bévacicumab conformément aux bonnes pratiques de fabrications (BPF). Des instructions sont disponibles à l’annexe IV du protocole

de suivi « Instructions relatives à la réalisation de seringues pour injections intravitréennes à partir d'un flacon d' Avastin® » pour la préparation des seringues d'injections intravitréennes d'Avastin®. De plus, le pharmacien est également responsable de la traçabilité du médicament dispensé ; celui-ci est identifié dans le formulaire de prescription à l'emplacement réservé à cet effet. Ce formulaire est ensuite conservé, les informations qu'il contient sont saisies dans une base de données anonyme qui permettra l'analyse des informations hébergées.

## 2. Modalités d'administration et de suivi

### a. Administration du traitement

L'injection intravitréenne d'Avastin® est réalisée par le médecin spécialiste en ophtalmologie selon les bonnes pratiques d'injection intravitréenne (ANSM, 2015). C'est une injection effectuée entre la conjonctive et la sclère c'est à dire le « blanc » de l'œil.

### b. Le suivi du patient

Les patients traités sous Avastin® dans le cadre de la RTU sont suivis par les Hospices Civils de Lyon (HCL) (ANSM, 2015) en ce qui concerne : l'efficacité, la tolérance avec la détection d'éventuels effets indésirables en conditions réelles d'utilisation d'où l'importance de la traçabilité des seringues dispensées aux patients par le pharmacien de la PUI. Chaque semestre, un rapport est transmis par les HCL, qui conjointement au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Lyon analysent les informations contenues dans la base de données de l'HCL.

## **II. Efficacité et tolérance de l'Avastin® dans la DMLA**

L'usage hors-AMM du bévacizumab dans l'indication de la DMLA néo vasculaire était connu de l'ANSM. Afin d'avoir plus de données sur cet usage hors-AMM et de justifier scientifiquement cette RTU, l'ANSM s'est basée sur trois types d'études :

- Des études cliniques randomisées institutionnelles,
- Deux méta-analyses Cochrane : Moja et Solomon,
- Et d'autres données disponibles et transmises par les laboratoires pharmaceutiques : le RCP, les rapports périodiques d'évaluation du bénéfice/risque (PBRER) et le plan de gestion de risque (PGR).

Enfin nous présenterons des essais cliniques non « utilisés » par l'ANSM pour cet argumentaire mais qui explore le bévacizumab en traitement de la DMLA humide.

Il est à noter qu'il existe des études rétrospectives analysant le bévacizumab en intravitréen (IVT) seul ou comparé au produit de référence (le ranibizumab) qui n'ont pas été cités dans

l'argumentaire scientifique par l'ANSM en raison de leur caractère rétrospectif et de leur faiblesse méthodologique.

### **A. Des données d'études cliniques randomisées institutionnelles :**

Ces études sont mises en place dans le cadre de la recherche clinique institutionnelle. Ils affectent de manière aléatoire les participants à l'essai clinique dans un bras et sont financés par des appels d'offres de l'Etat, des associations et parfois par des laboratoires pharmaceutiques. Généralement, le promoteur de l'essai clinique est un médecin exerçant dans le public, un établissement hospitalier public ou une institution publique. L'objectif de ces essais est d'améliorer ou d'établir un accord général et unanime sur des stratégies thérapeutiques et des techniques de diagnostic en comparant plusieurs alternatives déjà utilisées.

Nous détaillerons principalement l'étude CATT, premier essai réalisé aux Etats-Unis, et l'étude GEFAL, réalisée en France.

Ci-dessous, un tableau reprenant les études cliniques randomisées institutionnelles utilisées par l'ANSM dans l'argumentation de la RTU de l'Avastin® pour la DMLA humide.

**Tableau III : Tableau résumant les principales caractéristiques des essais cliniques CATT et GEFAL**

Etude clinique	CATT	GEFAL
Pays	USA	France
Type d'essai	Multicentrique en simple aveugle, prospectif	Multicentrique en double aveugle, prospectif
Objectif	Non-infériorité du bévacizumab par rapport au ranibizumab	Non-infériorité du bévacizumab par rapport au ranibizumab
Périodicité du traitement	Fixe (mensuelle) et variable (« au besoin »)	Variable (« au besoin »)
Critère de jugement principal	MAVC à 1 an	Delta de MAVC à 1 an (MAVC (bévacizumab)-MAVC (ranibizumab))
Critère de jugement secondaire	-La proportion de patients avec un changement de l'AV de 15 lettres et plus, -Le nombre d'injections, -l'épaisseur rétinienne centrale, mesurée par OCT -Le changement de la taille des lésions	-L'acuité visuelle avec la MAVC finale, le delta de MAVC, et le gain ou la perte de 15 lettres et le gain ou la perte de 5 lettres, -Les changements de l'aire CNV entre le début de l'étude et l'évaluation finale. -La présence de liquide intrarétinal et/ou

	détectées par angiographie à la fluorescéine -L'incidence des EI oculaires et systémiques -Le coût annuel du traitement	subretinal, la présence d'un décollement épithélial pigmentaire et une zone centrale de néovascularisation. -La présence de fuite de colorant sur l'angiogramme lors de la dernière évaluation, -Le nombre d'injections.
<b>Limites de l'essai</b>	Analyse en intention de traiter	Analyse en intention de traiter (mais résultats confirmés par l'analyse en per protocole).

Dans l'ensemble des essais mentionnés dans ce tableau, parmi les critères d'inclusion des volontaires atteints de DMLA, l'âge minimum pour être intégré à l'essai était d'avoir plus de 50 ans.

La posologie et le mode d'administration de l'Avastin® et du Lucentis® sont les mêmes dans l'ensemble des essais.

## 1. L'étude CATT

### a. Les motivations de cet essai :

Dès les années 2000, bien que le bévacizumab n'ait pas l'AMM pour l'indication de la DMLA humide aux Etats-Unis, des ophtalmologistes l'ont prescrit hors AMM. En effet, le ranibizumab, actuel Lucentis®, était en procédure de premier enregistrement auprès de la food and drug administration (FDA) pour cette indication. Des essais cliniques à large échelle ont démontré l'efficacité de l'Avastin® dans l'indication de la DMLA humide. Le mécanisme d'action et la cible thérapeutique similaire, le faible coût de cette molécule et l'absence de traitement pour cette pathologie ont convaincus plusieurs ophtalmologistes de se tourner vers cette alternative. D'ailleurs, une étude américaine a montré qu'en 2008, aux USA, bien que ne disposant pas de cette indication dans son AMM, le bévacizumab était prescrit dans environ 58% des injections intravitréennes pour traiter la DMLA humide (Brechner, R.J. et al., 2011). Un essai clinique qui étudie le profil de sécurité et d'efficacité du bévacizumab dans cette indication était donc nécessaire (Martin D.F. et al., 2011).

### b. Le protocole de l'étude CATT

L'étude Comparison of Age-related macular degeneration Treatments Trials (CATT) (Martin D.F. et al., 2011) est un essai clinique prospectif multicentrique, en simple insu effectué entre février 2008 et décembre 2009 aux Etats-Unis qui a inclus au début de l'étude 1208 patients. L'objectif de cette étude est de démontrer la non infériorité du bévacizumab dans le traitement de la DMLA par rapport au traitement de référence : le ranibizumab.

Trois critères d'inclusions ont été définis pour recruter les patients :

- Être âgé de 50 ans ou plus à la date de recrutement de l'étude,
- La présence dans l'œil de l'étude (un œil par patient) de la néovascularisation choroïdienne non traitée due à une DMLA et diagnostiquée par OCT et angiographie à la fluorescéine.
- Une acuité visuelle entre 20/25 et 20/320.

Les critères d'inclusion des patients de cet essai sont similaires aux critères utilisés pour valider le ranibizumab. De plus, ils présentent un stade de la maladie suffisamment élevé pour que le traitement puisse agir.

Les patients sont assignés à 4 groupes et ont un traitement et une posologie différente. Voici les schémas thérapeutiques de chaque groupe :

- Groupe A : Une injection de ranibizumab tous les 28 jours
- Groupe B : Une injection de ranibizumab dès qu'il y a des signes de néovascularisation
- Groupe C : Une injection de bévacizumab tous les 28 jours
- Groupe D : Une injection de bévacizumab dès qu'il y a des signes de néovascularisation

Cet essai clinique vise à étudier la non infériorité d'une molécule par rapport à l'autre mais également la périodicité du traitement qui peut être fixe ou variable.

La posologie est de 0,50 mg pour le ranibizumab et de 1,25 mg pour le bévacizumab. Le schéma thérapeutique du traitement de référence est donc le même que celui utilisé en conditions réelles et son efficacité ne sera donc pas minimisée.

Tous les 28 jours, les patients qui reçoivent le traitement à une périodicité variable passent un OCT afin de détecter s'il y a des signes de néovascularisation. Ces symptômes ont été définis comme suit :

- Nouvelle hémorragie ou hémorragie persistante,
- Une diminution de l'acuité visuelle comparée à celle de l'examen antérieur,
- Une augmentation de la dimension des lésions néo vasculaires mesurées par angiographie à la fluorescéine.

Toutes les analyses ont été faites sur la base du principe de l'intention de traiter au lieu du principe per protocole classiquement utilisé pour les essais de non infériorité. Cela signifie que l'ensemble des patients présents au début de l'essai, 1208, ont été pris en compte dans l'analyse statistique. Or, généralement, seuls les patients qui ont achevés l'essai clinique sont inclus dans l'analyse statistique. Cela, afin d'avoir une analyse plus sensible et moins biaisée.

Cependant, l'analyse en intention de traiter représente mieux les conditions réelles d'utilisation même si elle minimise les différences entre les traitements.

### c. Les critères de jugement

Le critère de jugement principal est la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) à un an de traitement. C'est un critère de jugement sensible et spécifique avec peu de possibilité d'établir un mauvais diagnostic qui pourrait biaiser l'étude.

Les critères de jugement secondaires sont :

- La proportion de patients avec un changement de l'acuité visuelle de 15 lettres et plus,
- Le nombre d'injections,
- Le changement dans l'aire néo vasculaire mesurée par OCT,
- Le changement de la taille des lésions détectées par angiographie à la fluorescéine,
- L'incidence des effets secondaires oculaires et systémiques,
- Et le coût annuel du traitement (une injection de ranibizumab coûte environ 2000\$ contre 50\$ pour le bévacizumab).

### d. Les résultats

#### **Le critère de jugement principal :**

La correction de l'acuité visuelle est similaire pour les deux molécules chez les patients traités mensuellement avec une MAVC d'environ 8 lettres pour le bévacizumab et 8,5 lettres pour le ranibizumab. Elle est également équivalente chez les patients traités à périodicité variable avec une MAVC respective de 5,9 et 6,8 lettres. Les résultats du critère de jugement principal sont donc en la faveur du bévacizumab.

Après analyse statistique des résultats (test  $\chi^2$ ), les résultats lors des schémas thérapeutiques du ranibizumab à périodicité mensuelle et périodicité variable sont équivalents. Contrairement au bévacizumab pour lequel les résultats n'étaient pas concluants (Martin D.F. et al., 2011).

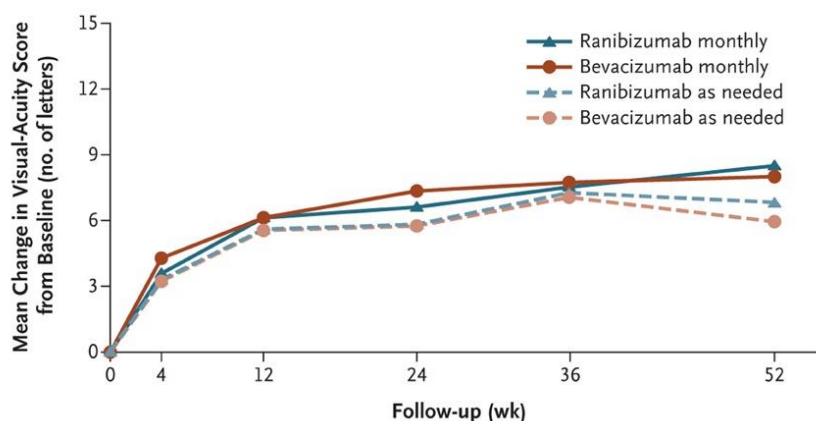


Figure 15 : Figure représentant l'évolution MAVC nombre de lettres) en fonction des semaines (Martin D.F. et al., 2011)

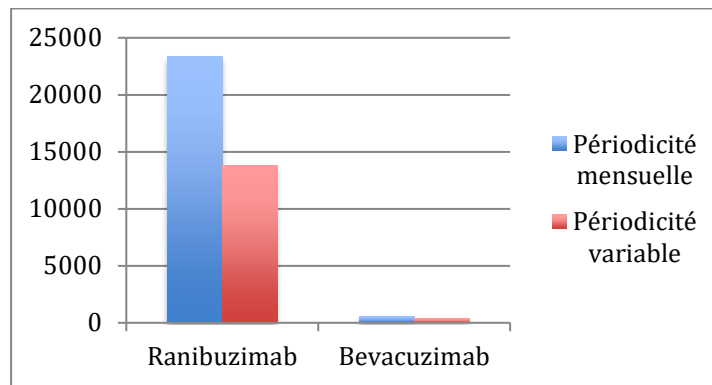
### Les critères de jugement secondaire :

- A un an, la proportion de patients qui n'a pas subi une diminution de l'acuité visuelle de plus de 15 lettres est de 94,4% et 94,0% chez les patients traités mensuellement respectivement au ranibizumab et bévacizumab sont de 95,4% et 91,5% chez les patients traités par périodicité variable respectivement. P est égal à 0.29 et est supérieur à la puissance (0,8). Il n'y a donc pas de différence significative entre les deux traitements selon le test  $\chi^2$ . La proportion de patient avec une MAVC de 15 lettres ou plus a augmenté pendant les 36 premières semaines de traitement dans les 4 groupes puis s'est stabilisé ; il n'y a pas de différence significative pour cette proportion de patients dans les 4 groupes.
- La moyenne d'injection administrée était de 6,9 +/- 3 pour le ranibizumab et de 7,7 +/- 3,5 pour le bévacizumab avec un maximum de 13 injections (P=0.003). Parmi les patients qui ont été examinés à la 4ème et 8ème semaine, 145 sur 288 patients (50.3%) pour le ranibizumab et 166 sur 282 patients (58.9%) pour le bévacizumab ont reçu des injections aux deux séances (P=0.04). Les patients sous bévacizumab à périodicité variable ont donc eu plus d'injections que les patients sous ranibizumab.
- La diminution de l'épaisseur rétinienne centrale mesurée par OCT est supérieur chez les patients traités mensuellement au ranibizumab. En effet, on observe une diminution d'environ 196  $\mu\text{m}$  pour ce groupe alors que dans les autres groupes, cette diminution varie entre 152 à 168  $\mu\text{m}$  (P=0,03, test  $\chi^2$ , analyse de variance).
- La dimension moyenne des lésions mesurées par angiographie à la fluorescéine ne sont pas différentes entre les deux groupes qui ont reçus le traitement à périodicité mensuelle. Cependant, les lésions sont légèrement plus grandes dans les deux groupes traités à périodicité variable (P=0,047). La fuite de colorant était absente à l'angiographie pour 58.8% de patients sous ranibizumab à périodicité mensuelle,



57,7% sous bévacizumab à périodicité mensuelle, 46,7% sous ranibizumab à périodicité variable, et 41,0% sous bévacizumab à périodicité variable ( $P < 0,001$ , test  $\chi^2$ ).

- L'incidence des effets secondaires (mort, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) sont similaires pour les deux traitements ( $P > 0,20$ ). La proportion des patients avec des effets secondaires systémiques grave est plus importante chez les patients traités par bévacizumab (24,1%) que ranibizumab (19,0%). (Risque ratio : 1,29 et l'intervalle de confiance à 95% 1,01 à 1,66)
- Le tableau ci-dessous représente le coût moyen par patient pour un an de traitement ; quel que soit le traitement, on observe un coût moindre lorsque la stratégie thérapeutique est adaptée au patient (périodicité variable). De plus, la différence de prix entre les deux traitements est significative et est à plus de 20 000 \$ (Martin D.F. et al., 2011).



**Figure 16 : Figure représentant le coût d'un traitement par le ranibizumab et le bévacizumab dans l'indication de la DMLA humide à périodicité mensuelle et variable**

- La proportion de patient avec des événements artérothrombotiques est similaire dans chaque groupe (de 2 à 3% avec  $P = 0,97$  pour tous les groupes,  $P = 0,85$  pour le groupe bévacizumab versus le groupe ranibizumab). L'incidence des événements thrombotiques veineux est rare, cela concerne environ 1,0% de patients majoritairement présents dans le groupe C. Un ou plus d'effets indésirables graves apparaissent toujours à incidence plus élevée dans le groupe sous bévacizumab que ranibizumab, et dans les groupes traités à périodicité variable par rapport à la périodicité mensuelle ( $P = 0,11$ , test  $\chi^2$ ). Concernant le risque d'hospitalisation, le risque ratio du bévacizumab est de 1,29 par rapport au ranibizumab après ajustement des antécédents médicaux des patients et de leur comorbidité. (Intervalle de confiance à 95%, 1,01 à 1,66,  $P = 0,04$ ).

#### e. La conclusion générale

- A un an, la non infériorité du bévacizumab par rapport au ranibizumab est démontrée : en effet, la MAVC est similaire lorsque le schéma thérapeutique d'administration est similaire. L'efficacité des deux traitements est donc comparable (Martin D.F. et al., 2011).
- Le ranibizumab, quel que soit la périodicité d'administration, a les mêmes effets sur la vision (Martin D.F. et al., 2011). Au vu des résultats non concluants entre les deux groupes traités par le bévacizumab, il n'est pas possible de conclure sur l'équivalence ou le meilleur schéma thérapeutique (mensuel ou au besoin) dans le cadre de la DMLA humide.
- L'essai CATT a montré qu'il n'y avait pas de différences dans la fréquence de survenue d'effets indésirables généralement associés aux traitements anti VEGF. Les résultats d'effets secondaires graves nécessiteraient d'autres études afin d'être approfondies.

## 2. L'étude GEFAL

#### a. Les motivations de cet essai

En France, l'efficacité du bévacizumab pour la DMLA humide n'était pas clairement établie et les données de sécurité étaient limitées. Pour ces raisons, l'ANSM a recommandé la mise en place d'un essai clinique pour fournir ces informations à un niveau national en France (Kodjikian L. et al., 2013).

#### b. Le protocole de l'étude GEFAL

L'étude Groupe d'Etude Français Avastin® versus Lucentis® dans la DMLA néovasculaire (GEFAL) est un essai clinique multicentrique, en double aveugle effectué entre juin 2009 et novembre 2011 en France qui a inclus au début de l'étude 501 patients. L'objectif est d'étudier l'efficacité et le profil de sécurité du bévacizumab et du ranibizumab dans l'indication de la DMLA humide à périodicité variable « au besoin » pendant un an.

Trois critères d'inclusion ont été définis pour recruter les patients :

- Être âgé de 50 ans ou plus à la date de recrutement de l'étude,
- Une acuité visuelle entre 20/32 et 20/320,
- Avoir une DMLA néo vasculaire subfovéale active à un œil,
- Et une aire de néovascularisation choroïdale (CNV) totale <12 aires de disques optiques (DA). Pour les CNV, l'activité est démontrée par une par une diminution de la vue d'au moins 1 ligne dans l'échelle de Scale les trois derniers mois, une augmentation de l'aire CNV dans les 3 mois, la présence d'hémorragie subfovéale ou la présence de fluide (subrétinal ou rétinale) via une OCT pendant le dernier mois.

Les posologies utilisées pour les deux traitements sont identiques à celles utilisées lors de l'essai CATT : 0,50 mg pour le ranibizumab et 1,25 mg pour le bévécizumab. Le schéma thérapeutique du traitement de référence est donc le même que celui utilisé en conditions réelles et son efficacité ne sera donc pas minimisée.

Toutes les analyses ont été faites sur la base du principe de l'intention de traiter et du principe per protocole. La population en per protocole comprend l'ensemble des patients randomisés avec une MAVC disponible au début de l'étude et au moins 10 mois après l'inclusion sans déviation majeure. Voici les déviations majeures relevées : une acuité visuelle <20/500 au début de l'essai, l'injection d'un autre médicament que celui auquel le patient était assigné, une chirurgie de la cataracte pendant la période de l'étude, une non présentation à plus de 3 visites de contrôle et la non administration de 2 ou plus injections consécutives pendant la période de stabilisation. Tous les patients ayant reçus au moins une injection ont été intégrés dans la population de sécurité.

### c. Les critères de jugements

Le critère de jugement principal est la moyenne du delta de différence de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) mesurée par EDTRS entre le début de l'étude et l'examen final (au moins au 10<sup>ème</sup> mois après l'inclusion). C'est également un critère de jugement sensible et spécifique avec peu de possibilité d'établir un mauvais diagnostic qui pourrait biaiser l'étude.

Les critères de jugement secondaires sont :

- L'acuité visuelle avec la MAVC finale, le delta de MAVC, et le gain ou la perte de 15 lettres et le gain ou la perte de 5 lettres,
- Les changements de l'aire CNV entre le début de l'étude et l'évaluation finale.
- Le critère OCT lors de l'évaluation finale était la présence de liquide intrarétinal et/ou subrétinal, la présence d'un décollement épithélial pigmentaire et une zone centrale de néovascularisation.
- D'autres critères de jugements secondaires comme la présence de fuite de colorant sur l'angiogramme lors de la dernière évaluation,
- Et le nombre d'injections.

Les effets indésirables ont été recueillis et suivis à chaque visite.

La marge de non infériorité clinique était fixée à 5 lettres : c'est la différence entre les groupes du delta de la moyenne de MAVC du début de l'étude à la dernière visite. Le choix de ce delta ne peut être qu'arbitraire lors d'un essai de non infériorité mais ce choix est conditionné par plusieurs paramètres :

- La gravité de la DMLA humide,
- Les alternatives thérapeutiques disponibles,
- La fréquence de la DMLA

- Les autres aspects du traitement : le coût, la tolérance et la facilité d'injection intravitréenne,
- Et enfin les décisions de santé publiques.

#### d. Les résultats

##### **Le critère de jugement principal :**

Selon les deux analyses, en per protocole (qui inclut 374 patients au total) et en intention de traiter, le bévécizumab était non inférieur au ranibizumab, avec une différence entre les traitements (bévacizumab – ranibizumab) de respectivement 1,89 lettres et 2,36 lettres. L'intervalle de confiance est de 95% ; il traduit l'importance de l'effet observé lors de l'étude.

##### **Les critères de jugement secondaires :**

- L'acuité visuelle : dans les deux groupes, on a constaté une période d'augmentation de cette AV, lors de l'étape instauration de traitement (environ 3 mois) avant un pallier de stabilisation (sur les 9 derniers mois). Le delta de MAVC entre le début de l'essai et le 3<sup>ème</sup> mois puis le début de l'essai et le 4<sup>ème</sup> mois était similaire dans les deux groupes tout comme la perte et le gain de 15 lettres et 5 lettres.
- Les critères OCT et les paramètres angiographiques : ils étaient équivalents entre les deux groupes
- Le nombre d'injection : l'analyse a été faite en per protocole. Ce nombre est similaire entre les deux groupes.
- Concernant les effets secondaires : l'analyse a été faite en intention de traiter. Le nombre d'effets indésirables survenus ainsi que la proportion de patients atteints par un effet indésirable systémique était équivalente dans les deux groupes. La proportion de patients atteints d'évènements artériothrombotiques, ainsi que celle de patients atteints de troubles digestifs étaient similaires dans les deux groupes. Le nombre d'EI oculaires graves étaient respectivement de 2 et 5 pour le groupe de patients sous bévécizumab et ranibizumab.

#### e. La conclusion générale

Le bévécizumab est non inférieur au ranibizumab avec un delta de MAVC de 1,89 lettres (intervalle de confiance de 95% ; de 1,16 à 4,93), ce qui a été confirmé en analyse par intention de traiter. Dans cette étude, la MAVC à 12 mois était à 5,4 lettres dans le groupe du bévécizumab et 3,6 lettres dans le groupe du ranibizumab.

## **B. Un exemple de méta-analyse Cochrane :**

## 1. Les motivations de cet essai

Les motivations de cette méta-analyse Cochrane est d'évaluer le profil de sécurité systémique lors de l'injection intravitréenne de bévacizumab comparé à l'injection intravitréenne de ranibizumab chez les patients atteints de DMLA humide l'étude MOJA (Moja L., 2014).

## 2. Le protocole

Les résultats de cette étude sont obtenus en exploitant les résultats obtenus dans plusieurs essais cliniques. Les patients de ces essais sont suivis sur une période maximale de deux ans.

Plusieurs essais cliniques ont été sélectionnés via les bases de données CENTRAL, MEDLINE et EMBASE. Les critères d'inclusion des ECR dans la méta-analyse sont les suivants l'étude MOJA (Moja L., 2014) :

- Des essais cliniques comparant l'injection intravitréenne de bévacizumab et ranibizumab aux doses respectives 1,25 mg et 0,5 mg chez les patients atteints de DMLA néo vasculaire,
- Le statut de publication,
- La dose des médicaments,
- Le schéma thérapeutique ou la durée de suivi de l'essai,
- Le report des EIG : des infarctus mortels ou non, des événements athéro-thrombotiques, des infections sérieuses et des événements décrits dans le Medical Dictionary for Regulatory Activities System Organ Classes (MedRA).

Les essais ont été sélectionnés par des auteurs indépendants qui ont évalués le risque de biais de chaque étude et ont extraits les données.

Les critères de jugement principaux et secondaires ont été étudiés via une analyse statistique prédéterminée pour explorer la fréquence de mort et d'EIG à un an.

Cette méta-analyse inclut donc 3665 participants, 9 ECR dont 6 ECR publiés et aucun de ces ECR n'a été supporté par l'industrie pharmaceutique. Trois études ont exclu des participants à haut risque cardiovasculaire et augmentant l'hétérogénéité clinique entre les essais.

La qualité des résultats pour les critères de jugements n'a pas été altérée via des risques de biais.

## 3. Les critères de jugements

Le critère de jugement principal est la mortalité et la survenue des EIG. Les EIG sont un critère composite comme défini dans les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) de l'International Conference on Harmonisation (ICH).

Les critères de jugements secondaires consistent en une analyse plus détaillée des EIGs : si ce sont des infarctus mortels ou non, des événements athéro-thrombotiques, des infections sérieuses et des événements décrits dans le MedRA.

#### 4. Les résultats

Concernant les critères de jugements principaux, voici les résultats observés pour le risque relatif (RR) de survenue de mortalité et ou d'EIG pour les patients sous bévacizumab et ranibizumab à un an et deux ans l'étude MOJA (Moja L., 2014) :

**Tableau IV : Tableau représentant les résultats observés le risque ratio (RR) du bévacizumab par rapport au ranibizumab**

	<b>Risque relatif (mortalité)</b>	<b>Risque ration EIG</b>
	1,10	1,08
<b>Paramètres de l'analyse</b>	IC : 95%. De 0.78 à 1.57. P = 0.59. 8 essais. 3338 participants.	IC : 95%. De 0.90 à 1.31. P = 0.41. 9 essais. 3665 participants.
<b>Qualité du résultat</b>	Modérée : plusieurs recherches ont une influence sur la confiance du résultat estimé et peuvent changer cet effet.	Faible : plusieurs recherches ont une influence significative sur la confiance du résultat estimé et peuvent changer cet effet.

Bien que la qualité estimée des effets du ranibizumab et du bévacizumab est supposée similaire dans cette méta-analyse, la qualité des résultats a été nuancée pour intégrer l'imprécision possible.

D'après les résultats de l'étude :

- Il y a un risque de mortalité de 3,4% avec le ranibizumab et de 3,7% pour le bévacizumab (IC 95%, 2.7% à 5.3%).
- Il y a un risque de survenue d'EIG de 22.2% avec le ranibizumab et de 24% avec le bévacizumab (IC 95%, 20% à 29.1%).

La qualité des résultats a été jugée faible à modérée parce qu'on ne pouvait pas être certain qu'une molécule était meilleure que l'autre avec les résultats obtenus. L'une des limites de ces essais sont les participants recrutés et le fait que les études n'ont pas étudiés les quelques patients ayant eu un EIG. Cette information manquante est répartie de manière équitable entre les patients traités au ranibizumab et bévacizumab.

Concernant les critères de jugement secondaires, aucune différence n'a été détecté entre le bévacizumab et le ranibizumab à l'exception des désordres gastro-intestinaux : il y a plus de

risque d'en développer un pour les patients sous bévacizumab (RR 1.82; IC 95% ; 1.04 à 3.19, P = 0.04; six essais, 3190 participants).

La méta-analyse était dominée par une seule étude et les résultats disponibles étaient sensibles à l'exclusion du CATT et des résultats non publiés.

Pour les EIG, suite à l'exclusion de l'essai CATT, on ne constate pas d'impact alors qu'en excluant l'essai LUCAS ou les essais non publiés, on constate une augmentation de la survenue d'EIG dans le groupe de patients sous bévacizumab par rapport au groupe de patients sous ranibizumab.

## 5. La conclusion générale

Les politiques de santé qui encouragent l'utilisation du ranibizumab au lieu du bévacizumab comme traitement chronique de la DMLA humide pour des raisons de sécurité n'ont aucun essai clinique pour justifier cette position l'étude MOJA (Moja L., 2014).

### **C. Les limites des traitements anti-VEGF pour la DMLA**

On pourrait supposer que ces traitements qui reposent sur des propriétés cytostatiques et non cytotoxiques en inhibant l'angiogenèse entraînent moins d'effets indésirables et une meilleure tolérance que d'autres traitements cytotoxiques.

Globalement, toutes les molécules anti-VEGF ont des résultats encourageants dans les essais cliniques mis en place pour le traitement de la DMLA humide (ANCHOR, CATT, IVAN, MARINA, HORIZON...) et ils sont donc considérés comme la meilleure alternative thérapeutique pour cette pathologie. Mais, cela peut être nuancé par l'apparition de certains effets indésirables au long cours. En effet, un bon traitement anti-VEGF doit freiner la néovascularisation sans altérer la vascularisation physiologique. Mais comme cela a pu être illustré dans les essais cliniques mis en place, les anti-VEGF (Bévacizumab, ranibizumab...) exercent une activité anti-angiogénique puissante qui dépasse l'inhibition de la néovascularisation pathologique et modifie la vascularisation physiologique du patient.

Les effets indésirables locaux de ces traitements sont :

- Soit attribués à la molécule elle-même : on dit alors qu'ils sont intrinsèques au traitement et lié à la toxicité du médicament (principe actif et/ou excipients),
- Soit attribués à la voie d'administration (injection intravitréenne) : ils sont alors extrinsèques au traitement.

Voici les effets indésirables locaux fréquents observés avec des conséquences plus ou moins grave :

- Les endophtalmies,
- Le décollement rétinien,

- L'hypertension intraoculaire,
- Une inflammation oculaire,
- Une hyperémie et une hémorragie.

La plupart des effets indésirables peuvent être expliqués par l'inhibition de toutes les isoformes de VEGF y compris celles qui ont principalement un rôle dans le processus physiologique vasculaire et neuronal.

Dans les deux essais ANCHOR et MARINA qui illustrent les résultats à deux ans pour un traitement de DMLA humide traité par le ranibizumab, l'augmentation des anomalies de l'épithélium rétinien pigmentaire (ERP) était l'une des lésions caractéristiques observées les plus significatives associée à une perte d'acuité visuelle. De plus, on observe une corrélation entre la fréquence d'injection intravitréenne de ranibizumab et la progression de l'atrophie de l'épithélium rétinien pigmentaire. L'une des hypothèses avancées est que l'inhibition de certaines isoformes physiologiques du VEGF est responsable de l'augmentation de l'atrophie géographique (des choriocapillaires, l'ERP), la mort des photorécepteurs qui entraînent une perte de l'acuité visuelle. Dans l'essai clinique CATT, les injections intravitréennes de bévacizumab et ranibizumab provoquent une atrophie à 2 ans chez 18,3% des sujets atteints de DMLA humide (Martin D.F. et al., 2011).

D'autres effets indésirables qui peuvent apparaître sont les fibroses ou la formation de cicatrices. De plus, depuis l'émergence de la thérapie par injection intravitréenne, il y a eu un grand nombre d'anomalies de l'ERP développés pour donner suite à des injections d'anti-VEGF. D'où la discussion sur le bénéfice ou non de l'instauration d'une thérapie anti-VEGF sur le pronostic visuel. Dans l'essai CATT, environ 45% des patients traités soit par ranibizumab soit par bévacizumab pendant deux ans ont développés des cicatrices. Pour nuancer ce chiffre, il est important de préciser que dans la majorité de ces altérations de l'ERP observées après traitement par anti-VEGF (ranibizumab, bévacizumab ou pegaptanib) étaient associées à une complication sus jacente déjà présente qui évolue dans la plupart des cas en altération de l'ERP. Une étude avec un suivi à 42 mois chez le patient pour qui il a été diagnostiqué des altérations de l'ERP développés spontanément ou suite à une thérapie anti-VEGF, ont confirmés que la formation de cicatrices fibrotiques et d'atrophies apparaissent en proportions similaires chez le groupe de patients qui disposent d'un traitement anti-VEGF administré en discontinu et chez le groupe de patients qui sont traités en continu. Cela suggère qu'en général, une fréquence d'administration en continu du traitement anti-VEGF est bénéfique, diminue les effets secondaires et améliore les résultats obtenus (Sarraf D. et al., 2014).

### **III. Les enjeux de cette RTU : vers une AMM ?**

Il est intéressant de rappeler que les deux molécules, bévacizumab et ranibizumab, ont été développées par la même société pionnière en biotechnologie : Genentech.



Par la suite, elles ont été cédées à deux laboratoires pharmaceutiques différents : Roche et Novartis. Bien que ces deux molécules aient la même cible, leur structure est différente : comme discuté en première partie, le bévacizumab est un anticorps monoclonal recombinant constitué de deux fragments variables Fab et un fragment Fc alors que le ranibizumab, est un fragment d'anticorps variable Fab qui présente une affinité cent fois plus élevée que celle du bévacizumab pour le VEGF (ANSM, 2014).

Ces deux molécules ont ensuite été développées pour répondre à des indications complètement différentes, oncologie et ophtalmologie, selon les stratégies définies par chacun des deux laboratoires.

## A. Les enjeux pour la sécurité sociale

Initialement, l'objectif de cette RTU mise en place en septembre 2015 par l'ANSM était de sécuriser l'utilisation hors AMM de l'Avastin® dans la forme néovasculaire de la DMLA suite au scandale du Mediator®. L'objectif pour l'ANSM était de fixer un cadre juridique pour encadrer ces pratiques mais également d'encourager le laboratoire pharmaceutique à déposer une extension d'AMM pour cette indication si le bénéfice pour les patients est confirmé.

De plus, cette RTU intervient afin de concilier les différentes problématiques de cette pathologie : l'enjeu de santé publique et l'enjeu économique.

### 1. Un enjeu de santé publique

L'enjeu de santé publique : la DMLA touche environ un million et demi de personnes en France (SFO, 2008) et compte-tenu du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'espérance de vie, ce chiffre augmentera dans les prochaines années.

Bien qu'à l'heure actuelle, la DMLA ne figure pas dans la liste des affections de longue durée (ALD) ALD30 qui entraîne une exonération du ticket modérateur, le médecin traitant, en lien avec l'ophtalmologiste, peut obtenir la reconnaissance du statut d'ALD hors-liste ALD 31 ou d'ALD non-exonérante. Contrairement aux ALD31, selon le site officiel de l'assurance maladie (Ameli), les ALD non exonérantes sont : « des affections qui nécessitent une interruption de travail ou des soins continus d'une durée prévisible égale ou supérieure à six mois mais qui n'ouvrent pas droit à l'exonération du ticket modérateur. » (Ameli, 2017).

Les ALD31, sont, selon le site officiel de l'assurance maladie : « une forme grave d'une maladie ou d'une forme évolutive ou invalidante d'une maladie grave ne figurant pas sur la liste des ALD 30, comportant un traitement prolongé d'une durée prévisible supérieure à six mois et une thérapeutique particulièrement coûteuse » appartiennent donc aux ALD exonérantes, au même titre que les ALD30 (Ameli, 2017). Ce statut d'ALD31 permet aux patients de bénéficier une prise en charge par l'assurance maladie à 100% des dépenses de santé liées à la DMLA « selon les tarifs en vigueur et hors dépassement d'honoraires » comme écrit sur le site officiel de l'assurance maladie (Améli, 2018).

La reconnaissance de la RTU peut donc avoir un impact pour l'approvisionnement du traitement pour le patient s'il sa DMLA n'obtient pas le statut d'ALD exonérante. En effet, dans ce cas, il ne bénéficiera pas d'une prise en charge à 100% par l'assurance maladie et la mutuelle et/ou le patient, selon la couverture mutuelle dont il dispose, devront prendre en

charge le reste de la somme à régler. D'où la nécessité de l'obtention de cette RTU pour permettre au patient de bénéficier d'un traitement à efficacité et sécurité équivalente mais à moindre coût.

Enfin, le principal argument qui a motivé la mise en place de cette RTU est de restreindre les risques sanitaires engendrés par l'usage hors-AMM de la DMLA. Cet usage hors-AMM était connu des autorités de santé et documenté dans de nombreuses publications. Suite au scandale du Mediator®, il est apparu évident pour l'ANSM, que les prescriptions hors-AMM devaient être réglementées et surveillées par les autorités de santé afin de sécuriser leur utilisation.

## 2. Un enjeu économique

Initialement, le cadre juridique de la RTU a été créé afin de prendre en compte les problématiques sanitaires. Mais en 2013, via une dérogation dans la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS), le droit français a introduit la possibilité d'accorder une RTU, dans le cadre d'indications disposant déjà de traitements avec une AMM. Cette possibilité est accordée, s'il est estimé que des traitements sont disponibles, sans risque pour la santé du patient et avec un bénéfice supposé et que ce traitement entrainera une meilleure maîtrise des dépenses de santé et donc une économie importante pour la sécurité sociale (JORF, 2013).

Cette dérogation est prise en compte via l'ajout d'une cinquième partie à l'article L.5121-12-1 (CSP, 2014) afin de : « soit de remédier à un risque avéré pour la santé publique, soit d'éviter des dépenses ayant un impact significatif sur les finances de l'assurance maladie ».

Actuellement, les deux traitements disponibles pour cette pathologie, le Lucentis® et Eylea®, sont environ dix à trente fois plus coûteux que l'Avastin® (Cabut S. et Hecketsweiler C., 2015). Si les prix de ces traitements n'est pas un frein à l'accès au soin pour les patients en France cela l'est largement dans d'autres pays comme les Etats-Unis.

Cependant, la prise en charge de ce traitement par l'assurance maladie en France constitue une dépense importante pour l'Assurance maladie. Lorsque la RTU a été octroyée, les chiffres étaient évocateurs : la prise en charge du Lucentis® était le premier poste de dépense de santé de santé pour les médicaments avec une prise en charge à hauteur de 428 millions d'euros en 2013 (ANSM, 2014).

En parallèle, cette RTU et le prix dérisoire de l'Avastin® comparé aux deux autres traitements bénéficiant déjà d'une AMM a mis en difficulté un certain nombre de PUI qui ne disposent pas de l'équipement nécessaire au reconditionnement de l'Avastin® pour un usage ophtalmologique. En effet, alors que certains hôpitaux avaient estimé le remboursement nécessaire à 78 euros, le montant de remboursement octroyée est de 10 euros (Cabut S. et Hecketsweiler C., 2015). Ces PUI, qui se retrouvent dans l'obligation de sous-traiter ces activités, prennent en charge, sans remboursement de l'assurance maladie, cette sous-traitance.

Le prix de l'Avastin® a été multiplié par 10 en 2016 suite à l'arrêté du 4 mai 2016 modifiant l'arrêté du 19 août 2015 : son prix est alors passé de 10 euros à 100 euros (JORF, 2016).

Il est néanmoins important de souligner, qu'au moment où la décision de cette RTU a été communiqué il était difficile d'estimer l'économie que cela engendrerait à l'assurance maladie. En effet, dans la mesure où des traitements pour cette pathologie était déjà disponible et bénéficiait d'une AMM, deux paramètres sont à prendre en compte :

- La liberté de prescription de l’ophtalmologue
- L’accord préalable du patient pour le traitement d’une molécule en RTU.

Il est difficile d’évaluer l’économie réalisée avec la RTU octroyée pour l’Avastin® dans le cadre de la DMLA. Il y a très peu de données sur le nombre de prescriptions annuelles réalisées avec l’Avastin® dans le cadre de cette indication. En 2015, la RTU d’Avastin® était très peu utilisée (Mazière S., 2015). Et après discussion avec les prescripteurs et patients concernés par cette pathologie, il est évident que ce médicament est nettement moins prescrit que le Lucentis®.

## B. La position de Roche

Cette RTU a entraîné une situation nouvelle en France : depuis la mise en place des RTU, c’est la première fois qu’une RTU est octroyée sans l’accord du laboratoire pharmaceutique concerné.

L’ANSM est en contact avec le laboratoire pharmaceutique Roche depuis 2008 afin de recueillir des informations relatives à l’utilisation de l’Avastin® dans la forme néo vasculaire de la DMLA (Roche, 2015). Pendant l’ensemble des échanges, la position de Roche n’a pas changé et a été clairement établie. Leur réponse, réitérée lors de leur courrier du 20 janvier 2015 à l’ANSM est la suivante :

« En l’état de :

- La forme pharmaceutique et la formulation d’Avastin®,
- La disponibilité sur le marché de deux autres spécialités (Lucentis®, Eylea®) formellement autorisées dans cette indication ;
- L’insuffisance de données de sécurité mentionnées ci-dessous contrastant avec les plans de gestion des risques encadrant l’utilisation de ces spécialités dûment autorisées ;
- La mise en garde figurant dans le résumé des caractéristiques du produit relatif à Avastin® ;
- Les incertitudes et insuffisances liées à la mise en œuvre des RTU, en particulier les difficultés de suivi des patients que Roche a pu partager avec l’ANSM dans le cadre d’autres dossiers ;

Roche réitère de manière solennelle que l’utilisation d’Avastin® n’est pas appropriée dans le traitement de la DMLA. » (Roche, 2015).

Par la suite, dans ce courrier, Roche décline toute responsabilité en cas d’événement indésirable ou d’événement indésirable grave survenant dans le cadre de cette RTU d’Avastin® dans la DMLA : « Roche ne saurait voir sa responsabilité engagée à quelque titre que ce soit du fait de l’utilisation de l’Avastin® en traitement de la DMLA » (Roche, 2015). Cela implique, que contrairement aux autres RTU octroyées avant 2015, la surveillance de cette RTU, notamment en termes d’efficacité et sécurité pour le patient, doit être effectuée par l’ANSM et non par le laboratoire Roche.

D'ailleurs, Roche a déposé deux requêtes le 20 et 21 août 2015, l'une en référé-suspension et une requête de fond auprès du conseil d'Etat afin d'annuler la décision de RTU prise par l'ANSM. Ces deux requêtes ont été rejetées par le conseil d'Etat. Il est donc impossible pour le laboratoire suisse d'empêcher la mise en place de cette RTU.

Néanmoins, Roche maintient sa position concernant le refus de cette RTU qui n'est pas justifié dans la mesure où des alternatives thérapeutiques existent. Plusieurs associations de l'industrie pharmaceutique comme la fédération européenne des industries et associations pharmaceutiques (Efpia), l'association européenne pour les bio-industries (Eurapabio) et la confédération européenne des entrepreneurs pharmaceutiques (Eucope) soutiennent Roche et ont déposé une requête contre la France devant la commission européenne. En effet, selon ces associations, Paris est en opposition avec la décision juridique de la cour européenne sur la tolérance des usages hors-AMM pour des motivations économiques (Antoine Beguin A. et Jean-Christophe Brisard J-C., 2016). Cette action en justice conclue également en faveur de l'ANSM et la commission européenne considère que l'autorité de santé française n'est pas en contradiction avec la jurisprudence européenne.

Les arguments mis en avant par le laboratoire Roche doivent être considérés avec une grande attention et mettent en avant plusieurs justifications nuanciant la RTU d'Avastin®.

### 1. La forme pharmaceutique

La forme pharmaceutique commercialisée par Roche pour l'Avastin® est l'injection intra veineuse.

La formulation de ce médicament a été mis au point dans le cadre de cette voie d'administration et ne prend pas en compte les contraintes d'une solution ophtalmique comme par exemple la stérilité ou encore le pH. De plus, la nouvelle formulation inclut un conservateur et une manipulation de la solution commercialisée par Roche avec le risque de contamination bactérienne que cela entraîne. Enfin, le profil de stabilité de la nouvelle formulation n'est pas non plus maîtrisé par Roche.

Dans le cadre de cette RTU, le bévacizumab est reconditionné en PUI pour répondre au requis d'une injection intravitréenne avec les risques que cela entraîne mais cette formulation n'a pas été mis en place par Roche et lors des essais cliniques, en particulier pour l'évaluation de la sécurité du médicament, menés par le laboratoire suisse, ce n'est pas cette formulation qui a été utilisée.

### 2. Un besoin médical satisfait

Il n'y a pas de besoin médical non satisfait dans le cadre de la DMLA néo vasculaire. En effet, trois molécules ont été développés et approuvés via une AMM dans le cadre de cette indication. De plus, dans la mesure où trois médicaments sont disponibles, il n'y a pas de situation de monopole pharmaceutique.

Les trois molécules sont :

- Le ranibizumab (Lucentis®)
- L'aflibercept (Eylea®)

- Le pegaptanib (Macugen®)

D'ailleurs, en 2015, l'association des patients atteints de DMLA a exprimé son désaccord concernant une prescription systématique d'Avastin® dans le cadre de la DMLA dans la mesure où d'autres traitements sont disponibles.

### 3. L'absence de données de sécurité d'emploi

Selon Roche, les données de sécurité d'emploi d'Avastin® en ophtalmologie sont limitées et ne permettent pas de garantir une utilisation sans risque pour le patient. En effet, aucun essai clinique n'a été conduit pour s'assurer du profil de sécurité du bévécizumab en injection intravitréenne.

Les seules données disponibles, sont celles du bévécizumab en systémique.

De plus, pour les quatre spécialités commercialisées dans cette indication, des plans de gestion de risques (PGR) ont été mis en place ce qui n'est pas le cas pour l'Avastin® dans le cadre de cette RTU.

Un PGR est mis en place dans le cadre de la pharmacovigilance relative à l'utilisation d'un médicament pour une indication donnée.

L'ensemble des effets indésirables notifiés au laboratoire sont recueillis, archivés et analysés afin de caractériser l'imputabilité de cet événement à la molécule.

Ces données sont régulièrement transmises aux autorités de santé compétentes via les PBRERs qui permettent de réévaluer :

- Le profil de sécurité d'emploi du médicament dans les conditions d'utilisations réelles
- Le ratio bénéfice – risque du médicament.

Dans le cadre de cette RTU, aucune donnée de sécurité liée à l'usage du bévécizumab dans la DMLA humide n'a été analysé par Roche. Ils estiment donc ne disposer d'aucune preuve de l'innocuité de l'usage ophtalmique d'Avastin®.

Il est tout de même à noter, que la sécurité d'emploi appartenait aux critères de jugements secondaires dans les essais cliniques menés pour étudier l'usage d'Avastin® dans la DMLA néo vasculaire.

### 4. Une précaution d'emploi figurant dans le RCP

La précaution d'emploi était inscrite en section 4.4 et était une mise en garde contre l'injection intra-vitréenne de bévécizumab (Roche, 2015) présente dans le RCP européen d'Avastin® qui est disponible sur le site de l'EMA : « *Intravitreal use : Avastin® is not formulated for intravitreal use* ».

### 5. Un suivi insuffisant des patients sous RTU

Selon le courrier de Roche à l'ANSM, ces deux parties auraient « échangés sur des difficultés de suivis des patients sous RTU » lors de la RTU de RoActemra (Roche, 2015). Or, un suivi étroitement mené est indispensable dans le cadre de cette RTU où la formulation, la voie

d'administration et l'indication ne coïncident pas avec celle des essais cliniques menés par le laboratoire.

## C. L'Avastin® pour le traitement de la DMLA dans le monde

Contrairement à d'autres pays du monde, en France, le prix du ranibizumab (commercialisé par Novartis) n'est pas une entrave à l'accès au médicament grâce au système de santé qui prend en charge cette pathologie.

### 1. Une première victoire pour les autorités de santé

#### a. En France :

La prise en charge du Lucentis® constituait en 2013 la première dépense de santé du poste médicament et la RTU de l'Avastin® représentait un enjeu économique important. Devant la réticence de Roche pour cette RTU, cas inédit en France, l'Autorité de la concurrence a procédé à des perquisitions dans les deux filiales France de Roche et Novartis en 2014. En effet, ils sont suspectés d'avoir un accord sur les prix de leurs médicaments à usage ophtalmique et des accords de non-concurrence concernant le traitement pour la DMLA (Le Monde, 2014).

Le 23/01/2018, la cour de justice de l'union européenne (CJUE) « a rendu un arrêt dans le secteur du médicament confirmant l'existence d'une entente anticoncurrentielle entre les laboratoires Roche et Novartis. » (Le portail de l'Economie, des Finances, de l'Action et des Comptes publics, 2018). En effet, des accords de licence cédant le droit exclusif de l'indication DMLA à Novartis ont été conclu entre les deux laboratoires. De plus, Novartis versait une indemnité, appelée « royalties » à Roche sur les ventes de son médicament Lucentis®. (Le Monde, 2014).

#### b. En Italie

Dès 2007, l'autorité de santé italienne avait ajouté l'Avastin® à la liste des traitements possibles pour la DMLA néo vasculaire. Roche avait alors contesté cette décision.

En 2014, l'autorité de santé italienne a également déposé une requête contre les deux laboratoires pour « pour entente, horizontale unique et complexe, consistant à créer une différence artificielle entre deux médicaments ayant pourtant des propriétés thérapeutiques équivalentes. » (Le portail de l'Economie, des Finances, de l'Action et des Comptes publics, 2018). La justice italienne a conclu en faveur de l'autorité de santé et imposé une amende de 182,5 millions d'euros aux deux laboratoires (Le monde, 2015).

Malgré cette première défaite judiciaire, Roche n'a pas changé son opinion sur la possibilité d'utiliser l'Avastin® dans le cadre de la DMLA néo vasculaire : « L'Avastin® et le Lucentis® sont deux molécules différentes qui ont été développées pour des pathologies différentes et ne sont pas du tout interchangeables, rappelle Véronique France Tarif, responsable des relations



publiques de Roche en France. *D'ailleurs, si nous demandions l'AMM pour l'Avastin® dans le traitement de la DMLA sur la base des études cliniques disponibles, nous ne l'obtiendrions pas.* » (Le monde, 2015). L'entreprise suisse a alors saisi la CJUE qui a conclu en faveur de l'autorité de santé italienne : « *une autorité nationale de concurrence peut inclure dans le marché pertinent outre les médicaments autorisés pour le traitement des pathologies concernées, un autre médicament dont l'autorisation de mise sur le marché ne couvre pas ce traitement, mais qui est utilisé à cette fin et présente ainsi un rapport concret de substituabilité avec les premiers* » (Le portail de l'Economie, des Finances, de l'Action et des Comptes publics, 2018). Cette décision de la CJUE permet à l'ensemble des états membres de reconnaître l'entente concurrentielle entre les deux laboratoires et d'autoriser l'utilisation de l'Avastin® pour la DMLA au nom des organismes de protection sociale et des patients.

## 2. Vers une réelle utilisation de l'Avastin® dans la DMLA néo vasculaire en France ?

Malgré le combat de l'ANSM pour la mise en place de la RTU de l'Avastin® dans l'indication de la DMLA exsudative, cette alternative thérapeutique reste peu utilisée en France (Mazière M., 2016).

En effet, d'autres médicaments, Lucentis®, Eylea®, Macugen® et Vysudine®, ont déjà une AMM et des résultats probants pour cette indication.

De plus, l'utilisation de la RTU doit prendre en compte deux paramètres :

- La liberté de prescription par le médecin,
- L'accord du patient pour être traité par un médicament sous RTU alors que d'autres traitements sont disponibles et bénéficient d'une AMM donc des essais cliniques appuyant l'efficacité et la sécurité d'emploi de ces médicaments. Il est donc compréhensible que les patients préfèrent être sous l'une de ces 4 molécules plutôt que sous l'Avastin®.

Enfin, en France, où l'assurance maladie prend en charge une grande partie des frais médicaux, il est impossible de prescrire un traitement dans une indication pour des motifs économiques.

D'ailleurs, l'association de patients atteintes pour la DMLA s'était exprimée en 2015 à ce sujet suite à la RTU octroyée par l'ANSM et avait déclaré à l'AFP : « *En aucun cas, une utilisation systématique de l'Avastin® ne peut être acceptée sur des motifs purement économiques* » (Acuité portail des décideurs de l'optique, 2015).

## CONCLUSION

L'augmentation de l'espérance de vie dans les pays développés a permis de mettre en évidence de nombreuses pathologies qui surviennent avec l'âge ; c'est le cas de la DMLA.

La DMLA est un stade de dégénérescence à l'origine d'une déficience visuelle chez les plus de 50 ans et la première cause de malvoyance chez les plus de 50 ans en France. La prévention et le dépistage de la DMLA sont donc un véritable enjeu de santé publique et plusieurs difficultés sont présentes : une étiologie encore incertaine, une évolution silencieuse et différentes formes cliniques à distinguer. Afin de répondre à cet enjeu, en France, les associations de patients atteints de la DMLA, le ministère de la santé et les professionnels de la santé participent activement à l'information et la sensibilisation du grand public à cette maladie. L'objectif est clair : dépister les personnes atteintes de DMLA au stade le plus précoce afin de freiner l'évolution de la maladie en amont.

Néanmoins, c'est souvent la baisse d'acuité visuelle qui motive une visite chez l'ophtalmologiste. A l'issue du bilan pré-thérapeutique, et grâce à un panel d'outils diagnostics, le praticien conclut sur deux paramètres majeurs qui conditionnent la stratégie thérapeutique à suivre : le stade clinique de la maladie, précoce ou avancé, et la forme clinique de la maladie, néo vasculaire ou atrophique.

Si le patient est atteint de DMLA atrophique, il n'existe malheureusement pas de traitement disponible, à l'heure actuelle ; les lésions engendrées sont irréversibles et la maladie évoluera jusqu'à la perte totale de la vision centrale.

En revanche, si le patient est atteint de DMLA humide alors des stratégies thérapeutiques existent. D'ailleurs la prise en charge thérapeutique de cette forme clinique n'a cessé d'évoluer depuis une vingtaine d'années. Si auparavant, les alternatives thérapeutiques étaient quasi-inexistantes, une révolution de la prise en charge survient avec la découverte des traitements de la famille des anti-VEGF ; pour la première fois, un traitement permet d'en améliorer le pronostic. Les premiers anti-VEGF à obtenir une AMM en 2006 en France sont le ranibizumab et pegaptanib commercialisés respectivement sous le nom de Lucentis® et Macugen®.

Dès son lancement, Lucentis® parvient à s'imposer comme traitement de référence dans cette indication et ce malgré son prix : environ 800 euros. Néanmoins, ce prix très élevé suscite beaucoup de réactions et en France, le financement de la prise en charge par le Lucentis® a coûté 428 millions d'euros à l'assurance maladie en 2013 ; l'enjeu économique est donc évident. D'ailleurs, dans plusieurs pays du monde, ce prix freine l'accès au médicament. Et la découverte fortuite de l'efficacité de l'Avastin®, quatre-vingt fois moins cher que le Lucentis® offre une alternative thérapeutique moins coûteuse et donc plus accessible pour beaucoup de patients. L'Avastin® est alors utilisé hors AMM dans le cadre de la DMLA exsudative. Devant cet usage hors-AMM de plus en plus croissant, plusieurs essais cliniques sont menés (CATT, GEFAL.....etc) ainsi que des méta-analyses afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'Avastin® par rapport au traitement de référence. Au vu des résultats encourageants, en France, l'ANSM décide d'octroyer une RTU à l'Avastin®. Mais pour la



première fois, une RTU est mise en place sans l'accord du laboratoire commercialisant la spécialité ; en effet, pour Roche, cette RTU ne respecte pas le cadre réglementaire défini par la loi n°2014-892 du 8 août 2014 car il s'agit d'une maladie pour laquelle le besoin thérapeutique est satisfait, sans monopole pharmaceutique et que cette RTU est mise en place pour un motif économique. Néanmoins, la justice statue en faveur de l'ANSM ; Roche doit donc accepter cette RTU et cette jurisprudence ouvre ainsi la voie à d'autres pays européens qui souhaiteraient autoriser le traitement de la DMLA humide avec l'Avastin®.

Depuis, la RTU, octroyée en 2015, il n'existe pas de données officielles recensant le nombre de prescription avec l'Avastin® pour la DMLA humide

Mais il est à noter que malgré les recommandations mises en place par la HAS, la stratégie thérapeutique diffère d'un praticien à l'autre et que cette alternative thérapeutique reste peu utilisée en comparaison des autres traitements disponibles. Cela peut être expliqué en partie pour deux raisons : la libre prescription du médecin et l'accord du patient qui est informé de l'absence d'AMM et des traitements déjà disponibles, De plus, les polémiques autour de la différence de prix entre le Lucentis® et l'Avastin® peuvent amener le patient à percevoir l'Avastin® comme « le générique » du Lucentis® et ainsi contribuer à une réticence du patient.

De son côté, Novartis a annoncé qu'une nouvelle molécule, le brolocizumab, était en développement dans le cadre de la DMLA humide. L'intérêt de cette molécule repose sur une efficacité similaire à celle des traitements disponibles mais en ayant recours à moins d'injection. Cet espacement des injections constituerait ainsi un gain de temps pour les professionnels de santé, un traitement moins contraignant pour les patients et une économie pour l'assurance maladie. A l'heure actuelle, deux essais cliniques de phase III ont donné des résultats positifs et Novartis poursuit le développement de cette molécule. Et si les résultats sont aussi probants, alors ce nouveau traitement pourrait supplanter l'ensemble des traitements actuels et constituer une nouvelle avancée dans la prise en charge de la DMLA humide.

## BIBLIOGRAPHIE

1. SFO (Société Française d'Ophtalmologie). Dégénérescence Maculaire liée à l'âge (DMLA), 2008, disponible sur [http://www.sfo.asso.fr/files/files/06\\_DMLA\\_15sept08\[1\].pdf](http://www.sfo.asso.fr/files/files/06_DMLA_15sept08[1].pdf). (Page consultée le 13/10/2018)
2. SFO (Société Française d'Ophtalmologie). Rétine et vitré, 2015-2016, disponible sur <https://www.em-consulte.com/em/SFO/H2018/B9782294756399100002.html>. (Page consultée le 3/10/2018)
3. SFO (Société Française d'Ophtalmologie). Glaucome primitif à angle ouvert, 2014, disponible sur [http://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/file\\_100018.html](http://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/file_100018.html) (Page consultée le 3/10/2018).
4. SFO (Société Française d'Ophtalmologie). Sémiologie oculaire, 2008, disponible sur [http://www.sfo.asso.fr/files/files/02\\_SEMIOLOGIE\\_OCULAIRE\\_15sept08%5B1%5D.pdf](http://www.sfo.asso.fr/files/files/02_SEMIOLOGIE_OCULAIRE_15sept08%5B1%5D.pdf). (Page consultée le 3/10/2018).
5. Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France (COUF). Semiologie oculaire, 2017, disponible sur [http://couf.fr/wp-content/uploads/2016/03/Chapitre-1\\_TBD.pdf](http://couf.fr/wp-content/uploads/2016/03/Chapitre-1_TBD.pdf). (Page consultée le 3/10/2018).
6. Nupura Krishnadev, Meleth A.D., Chew E. Y. Nutritional supplements for age-related macular degeneration, *Current Opinion in Ophthalmology*, 2010, 21 pp. 184–189.
7. Santalier M., Anatomie de l'Œil : le globe oculaire, Site Internet de l'Equipe de strabologie et de réfraction du CHU de Nantes, 2013. Disponible sur [http://www.fnro.net/ophtalmologie/Anatomie/AnatOE\\_GlobeOculaire/AnatOE\\_GlobeOculaire.html](http://www.fnro.net/ophtalmologie/Anatomie/AnatOE_GlobeOculaire/AnatOE_GlobeOculaire.html) (Page consultée le 3/10/2018).
8. Seddon J.M., Progression of age--related macular degeneration : association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch ophtalmol.*, 2003, 121(12), pp. 1728--37.
9. Delcourt C., Delyfer M. N., Buaud B. et al. Acides gras oméga 3 et pigment maculaire :cl'étude pimavosa Bulletin d'informations scientifiques, 2012, n°15.
10. Test optométrique d'après Parinaud (Image). Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/ophtalmo/acuiteparinaud.gif>. (Page consultée le 11/11/2018)
11. Chaine C., Rohart J. Épidémiologie et facteurs de risque de la DMLA. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 2007, 30 (Hors Série 1), pp. 5-10.
12. Friedman DS., O'Colmain BJ., Munoz B. et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*, 2004, 122, pp. 564-72.

13. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*, 2005, pp. 308 :385-9.23.
14. Bellmann C., Sahel J.-A. Aspects pathogéniques de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), *Journal Français d'Ophthalmologie*, 2007, 30 (HS1), pp 11- 16.
15. Seddon JM, Hankinson S, Speizer F, et al. A prospective study of smoking and age-related macular degeneration. *American Journal Epidemiology*, 1995, pp. 241-136.
16. Desmettre T., Lecerf J.M. and Souied H. Nutrition et dégénérescence maculaire liée à l'âge Nutrition and age-related macular degeneration, *Journal Français d'Ophthalmologie*, 2004, 27 (9), pp. 38-56.
17. Tolou, C., Mahieu, L., Pagot-Mathis, V. et al. De la maculopathie à la dégénérescence maculaire liée à l'âge : modalités de suivi et de traitement. *Neurologie Psychiatrie Gériatrie*, 2016,16, pp. 92–100.
18. Kassoff A., Kassoff J., Buehler J. et al. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch. Ophthalmol*, 2001, 119 (10), pp. 1417–1436.
19. Amadio M., Govoni S., Pascale A. Targeting VEGF in eye neovascularization: What's new? *Pharmacological Research*, 2016, 103, pp. 253–269.
20. Journées Macula. Présentation des journées de la macula, 2016, disponible sur : <http://www.journees-macula.fr/presentation#1457365964728-72c13b58-9bf1> (Page consultée le 18/10/2018)
21. Berdugo Polak M., Behar-Cohen F. Dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative : efficacité et limites des différents traitements. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 2008, 31(5), pp. 537–556.
22. Bourne R.R.A., Stevens G.A., White R.A. et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*, 2013, 1 (6), pp. 339-349.
23. Bretagne M., Boudou-Rouquette P., Huillard O. et al. Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant l'angiogenèse et sujets âgés : tolérance, évaluation pré-thérapeutique et gestion des effets indésirables. *Bulletin du Cancer*, 2016, 103 (3), pp. 259–272.
24. Ameli. Déroulement d'un fond d'œil, 2017, disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/exploration/deroulement-fond-oeil>. (Page consultée le 16/10/2018)
25. Desmettre T., Quentel G., Benchaboune M. et al. Thérapie photo dynamique et DMLA : arguments pratiques sur la base de cas cliniques pour retraiter ou surveiller lors du suivi. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 2004, 27(3), pp. 291–298.

26. SNOF (Système National des Ophtalmologistes de France). DMLA (Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age). Disponible sur : <http://www.snof.org/encyclopedie/dmla-d%C3%A9g%C3%A9n%C3%A9rescence-maculaire-li%C3%A9e-%C3%A0-lage>. (Page consultée le 16/10/2018)
27. Fajnkuchen F., Cohen S.-Y. Utilisation des anti-VEGF dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 2008, 31 (1), pp. 94–110.
28. Site Médecine Sorbonne Université. Chapitre 1 : Rappel anatomique. Méthodes d'examen. Enseignement d'ophtalmologie - Niveau deuxième cycle. Disponible sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/ophtalmo/POLY.Chp.1.2.html>. (Page consultée le 18/10/2018)
29. Master 1 Génétique du développement. Les Anticorps monoclonaux. Disponible sur : <https://slideplayer.fr/slide/1639819/>. (Page consultée le 20/10/2018)
30. Madar J. L'OCT ou Tomographie en Cohérence Optique. Centre d'Ophtalmologie La Ciotat, 2013, disponible sur : <http://ophtalmo-madar-laciotat.com/le-materiel/l-oct-ou-tomographie-en-coherence-optique/>. (Page consultée le 20/10/2018)
31. Massé A., Buhannic L., Saulnier P. et al. Prise en charge de la DMLA : des traitements de plus en plus efficaces et une prévention indispensable. *Actualités Pharmaceutiques*, 2017, 56 (565), pp. 22–25.
32. Ficheux H. Principes et applications thérapeutiques de la photothérapie dynamique. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2009, 67 (1), pp. 32-40.
33. Kovach J.L., Schwartz S.G., Flynn H. W. et al. Anti-VEGF treatment strategies for wet AMD. *Journal of Ophtalmology*, 2011, 2012, 7 p.
34. Renard J-P., Sellem E. Glaucome primitif à angle ouvert. SFO (Société Française d'Ophtalmologie), 2014, disponible sur [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/file\\_100018.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/file_100018.html). (Page consultée le 22/10/2018)
35. HAS (Haute Autorité de Santé), Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique, 2012, disponible sur : [reco2clics\\_degenerescence\\_maculaire\\_liee\\_a\\_lage\\_prise\\_en\\_charge\\_diagnostique\\_et\\_therapeutique\\_2012-12-10\\_15-25-41\\_878.pdf](#), n.d. (Page consultée le 24/10/2018)
36. Novartis. Test d'auto-surveillance. Disponible sur <https://www.dmlainfo.fr/dmla-faites-le-test/test-dauto-surveillance/>. (Page consultée le 12/10/2018).
37. Tick S., Cornut P.-L., De Bats F. et al. Actualisations de la Fédération France Macula : prise en charge thérapeutique de la DMLA exsudative. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 2018, 41(9), pp. 862–867.
38. HAS (Haute Autorité de Santé). Tomographie du segment postérieur de l'œil par scanographie à cohérence optique. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 2007, 30 (10), pp. 1092–1095.

39. Laurent-Puig P. Voie de signalisation des Récepteurs Tyrosine kinase. Disponible sur : <https://slideplayer.fr/slide/10466216/release/release/woothee>. (page consultée le 15/10/2018)
40. Weber M., Sennlaub F., Souied E. et al. Expertises croisées dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Focus sur la physiopathologie, l'angiogenèse, les données pharmacologiques et cliniques. *Journal Français d'Ophthalmologie* 37, 2014, pp. 566–579.
41. Wong, W.L., Su X., Li X. et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2, 2014, 2 (2), pp.106-116.
42. Zanolghi D. Revue éditée par les laboratoires NOVARTIS 2, 2002, disponible sur : <http://www.ophtalmo.net/bv/Doc/2002-6150-XZ-ETDRS.pdf> (page consultée le 25/10/2018).
43. Chakravarthy U., Harding S. P., Rogers C. A. et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularization: 2-year findings of the IVAN randomized controlled trial. *Lancet*, 2013, 382(9900), pp. 1258-67.
44. ANSM. Principes généraux et éléments d'information sur les modalités d'élaboration et de mise en œuvre des RTU par l'ANSM, 2012.
45. La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé
46. Journal officiel de la République Française. La loi n°2014-892 du 8 août 2014 - article 10. 2014. (JORF, 2014a)
47. Journal officiel de la République Française. Le Décret n°2014-1703 du 30 septembre 2014 modifiant les règles relatives à l'élaboration de recommandations temporaires d'utilisation. 2014. (JORF, 2014b)
48. ANSM. Protocole de suivi d'Avastin® dans la DMLA néovasculaire, 2015, disponible sur le site : <https://ansm.sante.fr> ((Page consultée le 13/12/2018)
49. Journal officiel de la République Française. 2015. N°0197, Texte n°27, p14991.
50. ANSM. Décision portant sur le renouvellement de la Recommandation Temporaire d'Utilisation d'Avastin® 25mg/ml, solution à diluer pour perfusion, dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire, 2018.
51. Brechner, R.J., Rosenfeld, P.J., Babish et al. Pharmacotherapy for neovascular age-related macular degeneration: an analysis of the 100% 2008 medicare fee-for-service part B claims file. *American Journal of Ophthalmology*, 2011, 151(5), pp. 887–895.
52. Martin D.F., Maguire M.G., Ying G.S. et al. Ranibizumab and Bévacicumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *The new england journal of medicine*, 2011, 364(20), pp. 1897–1908.

53. Kodjikian L., Souied E.H., Mimoun G., et al. Ranibizumab versus bévacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL noninferiority randomized trial. *Ophthalmology*. 2013;120(11), pp. 2300–2309.
54. Moja L., Lucenteforte E., Kwag K.H. et al. Systemic safety of bévacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014, Issue 9. Art. No.: CD011230.
55. Sarraf D., Joseph A., Rahimy E. Retinal pigment epithelial tears in the intravitreal pharmacotherapy : risk factors, pathogenesis, prognosis and treatment (an American Ophthalmological Society thesis), *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 2014, 112, pp. 142–159.
56. Roche. Lettre remise contre décharge à l'ANSM. 2015. Disponible sur le site : [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/b55c91eeb29458fb0c45445e84c6aacd.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b55c91eeb29458fb0c45445e84c6aacd.pdf) (Page consultée le 18/01/2019)
57. ANSM. Commission évaluation initiale du rapport entre les risques des produits de santé. 2014, n°11, Disponible sur le site : [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/fb588e46eea71160842e0840cf3dc72e.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fb588e46eea71160842e0840cf3dc72e.pdf) (Page consultée le 20/01/2019)
58. Journal officiel de la République Française. La loi de financement de la sécurité sociale. 2013.
59. Code de la Santé Publique. Article L5121-12-1. 2014.
60. Cabut S. et Hecketsweiler C., *Le Monde*, L'Etat force la main de Roche sur l'Avastin®, 2015 (mis à jour en 2018). Disponible sur le site : [https://www.lemonde.fr/economie/article/2015/08/27/Avastin®-premier-medicament-hors-la-loi-a-etre-rembourse\\_4737923\\_3234.html](https://www.lemonde.fr/economie/article/2015/08/27/Avastin®-premier-medicament-hors-la-loi-a-etre-rembourse_4737923_3234.html) (Page consultée le 20/02/2019)
61. ANSM, Analyse des ventes de médicaments en France en 2013, 2014. Disponible sur le site : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Ventes-de-medicaments-en-France-le-rapport-d-analyse-de-l-annee-2013-Communiqué> (Page consultée le 20/02/2019)
62. Ameli, Qu'est-ce qu'une affection de longue durée ? 2017. Disponible sur le site : <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/situation-patient-ald-affection-longue-duree/definition-ald> (Page consultée le 24/02/2019)
63. Ameli, DMLA : vivre avec sa maladie, 2018. Disponible sur le site : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/dmla/dmla-vivre-maladie>. (Page consultée le 24/02/2019)
64. Antoine Beguin A. et Jean-Christophe Brisard J-C., *Scandale, Effets secondaires : le scandale français*, Editions First. Paris, 2016, 260 p.

65. Hecketsweiler C., Le Monde, L'Autorité de la concurrence conduit des perquisitions chez Roche et Novartis, 2014. Disponible sur le site : [https://www.lemonde.fr/economie/article/2014/04/09/l-autorite-de-la-concurrence-conduit-des-perquisitions-chez-roche-et-novartis\\_4398339\\_3234.html](https://www.lemonde.fr/economie/article/2014/04/09/l-autorite-de-la-concurrence-conduit-des-perquisitions-chez-roche-et-novartis_4398339_3234.html) (Page consultée le 22/02/2019)
66. Le portail de l'Economie, des Finances, de l'Action et des Comptes publics, Médicaments, une entente entre laboratoires confirmée par la CJUE, 2018. Disponible sur le site : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/medicaments-entente-entre-laboratoires-confirmee-par-cjue> (Page consultée le 22/02/2019)
67. Journal officiel de la République Française. 2016. N°0108, Texte n°19.
68. Mazière M. Actualités pharmaceutiques, L'Avastin® toujours sous-utilisé dans la DMLA, 2016. Disponible sur le site : [https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2016/11/23/lavastin-toujours-sous-utilise-dans-la-dmla\\_258381](https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2016/11/23/lavastin-toujours-sous-utilise-dans-la-dmla_258381) (Page consultée le 24/02/2019)
69. Acuité portail des décideurs de l'optique, DMLA : L'Avastin® ne doit pas être utilisé systématiquement, selon une association de patients, 2015. Disponible sur le site : <https://www.acuite.fr/actualite/sante/79416/dmla-lavastin-ne-doit-pas-etre-utilise-systematiquement-selon-une-association> (Page consultée le 24/02/2019)

## ANNEXES

### Annexe 1 : caractéristiques physiques et chimiques de l'humeur aqueuse (SFO, 2014)

Propriétés physiques	Densité : 1,006 pH : 7,20 Indice de réfraction : 1,335 Viscosité : 1,025 à 1,1 cPo Osmolarité : 300 à 305 mOsm/L Volume total : 300 à 350 µL (chambre antérieure : 200 à 250 µL, chambre postérieure : 50 à 80 µL) Demi-vie : 2 à 3 heures Pression partielle en O <sub>2</sub> : 15 à 80 mmHg
Caractéristiques chimiques	Sodium (mmol/L) : 153 (plasma : 143) Bicarbonate (mmol/L) : 19,6 (plasma : 25) Chlorure (mmol/L) : 134 (plasma : 106) Glucose (mmol/L) : 3,7-4,8 (plasma : 4,7-6,5) Protéines (mmol/L) : 0,3-1,7 (plasma : 65-80) Ascorbate (mmol/L) : 1,06 (plasma : 0,04)


**Tableau 7-2** Caractéristiques physicochimiques de l'HA.






**Annexe 3 : Aide pour utiliser la grille d'Amsler (Rapport SFO 2014 - Glaucome primitif à angle ouvert, disponible sur le site : URL [http://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/file\\_100018.html](http://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/file_100018.html))**

**Comment utiliser la grille d'Amsler :**  
Utilisez la grille d'Amsler téléchargée sur la page du « Test d'auto-surveillance » de DMLA info



**1**

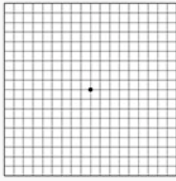


**2**

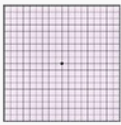
Garder vos lunettes ou vos lentilles de lecture ou pour la vision de près. Se placer à une distance de 35-40 cm de la grille

Se cacher l'**oeil DROIT** et regarder avec l'autre le centre de la grille

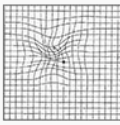
**Vision normale**  
(la grille est non déformée)



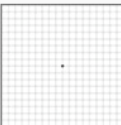
**Symptômes potentiellement évocateurs de la DLMA**



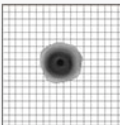
**Baisse de la sensibilité aux contrastes**  
(la grille apparaît altérée, décolorée)



**Déformation des lignes droites**  
(la grille apparaît déformée)



**Baisse de l'acuité visuelle**



**Perte de la vision centrale**

**Annexe 4 : tableau résumant les principales caractéristiques de molécules photosensibilisantes utilisées en photothérapie dynamique (Ficheux H., 2009)**

**Tableau 1** Principales caractéristiques de différents photosensibilisants.  
*Main characteristics of different photosensitizers.*

	Photofrin® Photobarr® Porfimère sodique	Foscan® Témoporfin	Gliolan® Metvix® 5-ALA	Visudyne® Verteporfin	Lutrin® Lutéxaphyrin	Stakel® (WS-T11) Padeliporfin	TOOKAD® (WST-09) Padoporfin
λ (nm)	630	652	630	690	732	753	763
Pénétration (cm)	0,5	1,5		1	1	>1	>1
T1/2 (h)	452	65	1-3	5-6	9	4	9
DLI <sup>a</sup> (h)	40-50 heures	96 heures	2-4 heures	0,25 heures	2-4 heures	5-10 minutes	6 minutes
Durée d'illumination <sup>b</sup>	8 minutes 30 secondes (cancer bronchique) 12 minutes 30 secondes (cancer œsophage)	50-200 secondes	400-1300 secondes	83 secondes	660-1500 secondes	83 secondes	1800 secondes

<sup>a</sup> DLI (drug light interval) : intervalle de temps entre administration et illumination.  
<sup>b</sup> Durée d'illumination : variation en fonction de l'indication et du type de procédure.

**Annexe 5 : Image représentant une Angiographie du fond d'œil, disponible sur:**  
**[https://fr.medipedia.be/dmla/diagnostic/angiographie-pour-preciser-le-diagnostic-de-](https://fr.medipedia.be/dmla/diagnostic/angiographie-pour-preciser-le-diagnostic-de-dmla)**  
**dmla**



**Annexe 6 : Fiche de prescription et de suivi d'Avastin® ® pour la DMLA (disponible sur le site officiel de l'ANSM: <https://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/Liste-des-specialites-faisant-l-objet-d-une-RTU/AVASTIN® -R-25-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion>)**



**RTU  
AVASTIN® ® DMLA  
-  
FICHE DE  
PRESCRIPTION  
et de SUIVI**

<b>Utiliser une fiche par patient et par injection - A transmettre à la PUI pour toute prescription et/ou suivi</b>	<b>V1</b>	
La fiche complétée et signée est à transmettre par la PUI à l'adresse : <a href="mailto:rtu.Avastin@dmla@chu-lyon.fr">rtu.Avastin@dmla@chu-lyon.fr</a>		
<b>RUBRIQUES DESTINEES AUX PRESCRIPTEURS</b>		
<b>Informations sur le patient</b>		
Nom : Prénom : Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Date de naissance * : __ / __ / ____	<b>ou</b>	<b>Etiquette patient</b>
<b>Prescription</b>		
1 seringue pour injection intra-vitréenne de 0,05mL soit 1,25mg d'Avastin® ® (bévacizumab) Date prévue de l'injection : __ / __ / ____ Œil traité : <input type="checkbox"/> OD <input type="checkbox"/> OG		
<b>Suivi clinique</b>		
Mesure de l'acuité visuelle avec correction optimale en vision de loin (échelle ETDRS recommandée) : Tomographie en cohérence optique (OCT) : - exsudation : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non - épaisseur de la rétine (en µm) :	<b>Motifs d'arrêt du traitement</b> (le cas échéant) : <input type="checkbox"/> Effet thérapeutique non satisfaisant <input type="checkbox"/> Patient perdu de vue <input type="checkbox"/> Effet indésirable** <input type="checkbox"/> Autres (préciser) :	
<b>Prescripteur</b>		
Nom : Prénom : Qualification : Etablissement de santé :	<b>ou</b>	<b>Tampon</b>
Date : __ / __ / ____	<b>Signature du prescripteur</b>	
<b>RUBRIQUES DESTINEES AUX PHARMACIENS</b>		

**Préparation**

1 seringue pour injection intra-vitréenne de 0,05mL soit 1,25mg d'Avastin®® (bêvacizumab)

N° de lot :                      Date de péremption : \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

Nom du pharmacien :

**Signature du pharmacien**

**Dispensation**

Date de dispensation : \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

Nom du pharmacien :  
(si différent, en cas de sous-traitance entre PUI)

**Signature du pharmacien**

\* JJ/MM/AAAA

\*\* fiche de déclaration disponible sur le site : [https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa\\_10011.do](https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10011.do)

N° d'identification :

**TITRE**

L'indication de l'Avastin® dans la dégénérescence maculaire lié à l'âge

Thèse soutenue le 24 mai 2019

Par Bilia HENNOUS

**RESUME :**


La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de malvoyance chez les plus de 50 ans. Cette pathologie provoque des lésions irréversibles au niveau de la macula et entraîne une perte de la vision centrale de l'individu. Dans le stade avancé de cette pathologie, deux formes cliniques avec des pronostics différents ont été mises en évidence : la forme atrophique, pour laquelle il n'existe aucun traitement à ce jour et qui conduit rapidement à une perte de la vision centrale, et la forme exsudative pour laquelle des traitements bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation sont mis sur le marché existant.

Cependant, les traitements symptomatiques de la DMLA exsudative ont un prix très élevé : il faut compter environ 800 euros pour une injection de Lucentis®, traitement largement utilisé par les rétiniologues dans cette indication. Une découverte fortuite a permis de mettre en évidence l'efficacité de l'Avastin® dans cette indication. En effet, la molécule de ce médicament, le bevacizumab, a une structure et un mécanisme d'action similaires à celle de Lucentis®, le ranibizumab. Et en plus de présenter des résultats prometteurs dans le cadre de la DMLA exsudative, le prix du bévacuzimab dans cette indication est nettement inférieur à celui du Lucentis® ; l'usage hors-AMM du bevacuzimab dans la DMLA exsudative s'est alors répandu.

Des essais cliniques ont alors été menés pour évaluer l'efficacité et la sécurité du bévacuzimab dans l'indication de la DMLA. En France, pour donner suite au développement de l'usage hors-AMM et aux résultats des essais cliniques, l'ANSM a octroyé une recommandation temporaire d'utilisation à l'Avastin® pour cette indication. Et pour la première fois, un laboratoire refuse la RTU qui est octroyée à son médicament.

Cette thèse décrit l'usage de l'Avastin® dans la DMLA exsudative, l'argumentaire qui a permis à l'ANSM de mettre en place cette RTU pour l'Avastin® alors que des alternatives thérapeutiques sont disponibles ainsi que l'argumentaire du laboratoire qui a refusé la RTU. Après un rappel du cadre réglementaire d'octroi des RTU, nous étudierons les essais cliniques utilisés par l'ANSM pour justifier l'efficacité et la sécurité du bévacuzimab par rapport aux traitements disponibles avant de conclure sur les enjeux liés à cette RTU en France et en Europe.

**MOTS CLES :** DMLA ; Essai clinique ; Recommandation temporaire d'utilisation ; anti-VEGF

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
 <b><u>Brigitte Leininger-Muller</u></b>		<b>Expérimentale</b> <input type="checkbox"/> <b>Bibliographique</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>Thème</b> <input type="checkbox"/>

<b><u>Thèmes</u></b>	<b>1 – Sciences fondamentales</b>	<b>2 – Hygiène/Environnement</b>
	<b>3 – Médicament</b>	<b>4 – Alimentation – Nutrition</b>
	<b>5 – Biologie</b>	<b>6 – Pratique professionnelle</b>

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 24 mai 2019

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE

Présentée par : Bilia HENNOUS

Sujet : La RTU d'Avastin® dans l'indication de la DMLAJury :


Président : Mme Brigitte LEININGER-MULLER, Maître de Conférences  
 Directeur : Mme Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur  
 Juges : Mme Ndeye COUMBA NDIAYE, Pharmacien  
 Mr Youcef BOULEMTAFES, Pharmacien  
 Mr Romuald NGALLE BIBEHE, Pharmacien  
 Mr Antoine GHOSOUB, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 28.04.2019

Le Président du Jury      Directeur de Thèse

Mme Brigitte LEININGER-MULLER



Vu et approuvé,

Nancy, le 29.04.2019

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 9.05.2019

Le Président de l'Université de Lorraine,



N° d'enregistrement : 10690.