

Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age

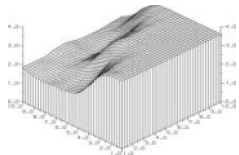
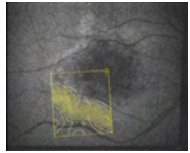
Progrès réalisés et nouvelles voies de traitement

Dr JF.Girmens

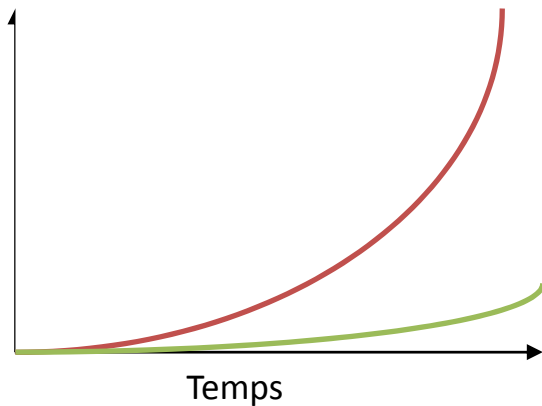
*Service d'ophtalmologie / CIC503
CHNO des Quinze-Vingts*

RAPPELS

Vieillissement et DMLA



Diminution de la
fonction rétinienne



DMLA
*vieillessement
pathologique*

*Sénescence
« normale »*

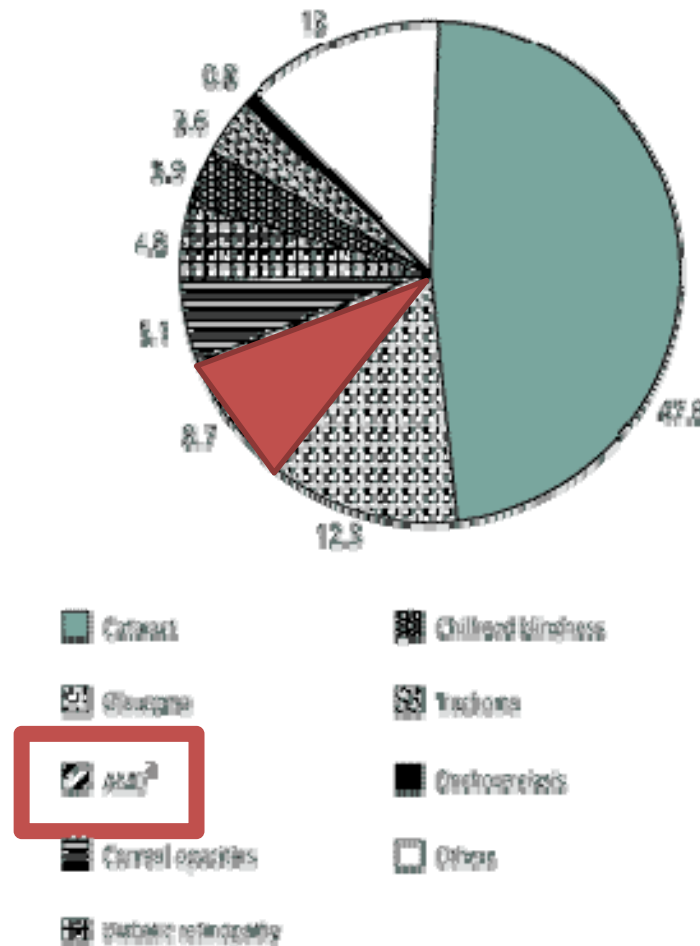


Ensemble des lésions de la
rétine centrale, survenant
à partir de 50 ans

- dégénératives
- acquises
 - survenant sur un œil
auparavant normal

3^e cause de cécité

Fig. 1. Global causes of blindness as a percentage of total blindness in 2002



^aAMD = Age-related macular degeneration.

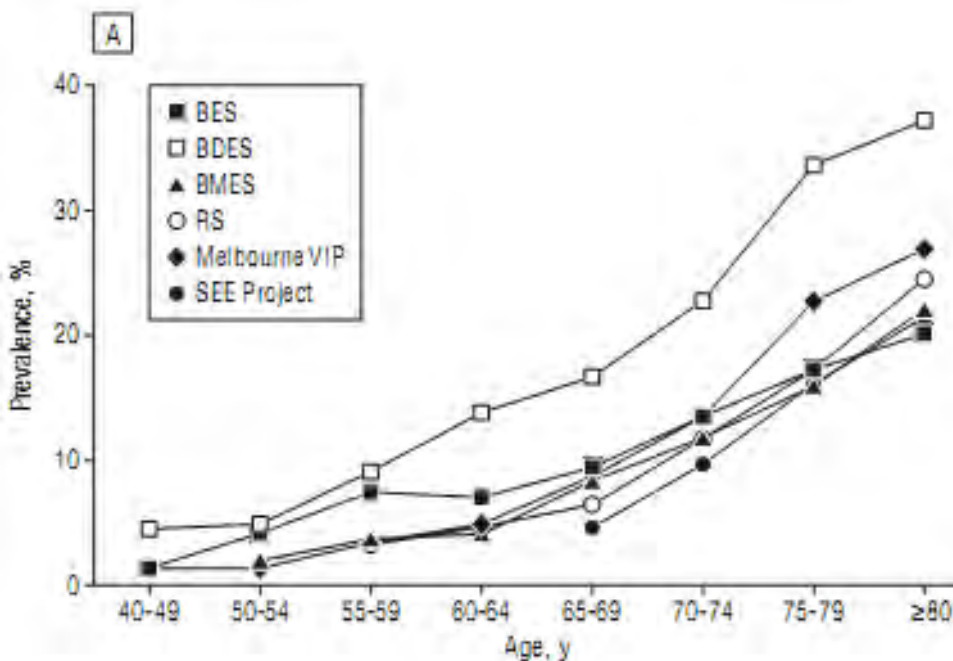
WHO

1ère cause de cécité « légale » après 50 ans

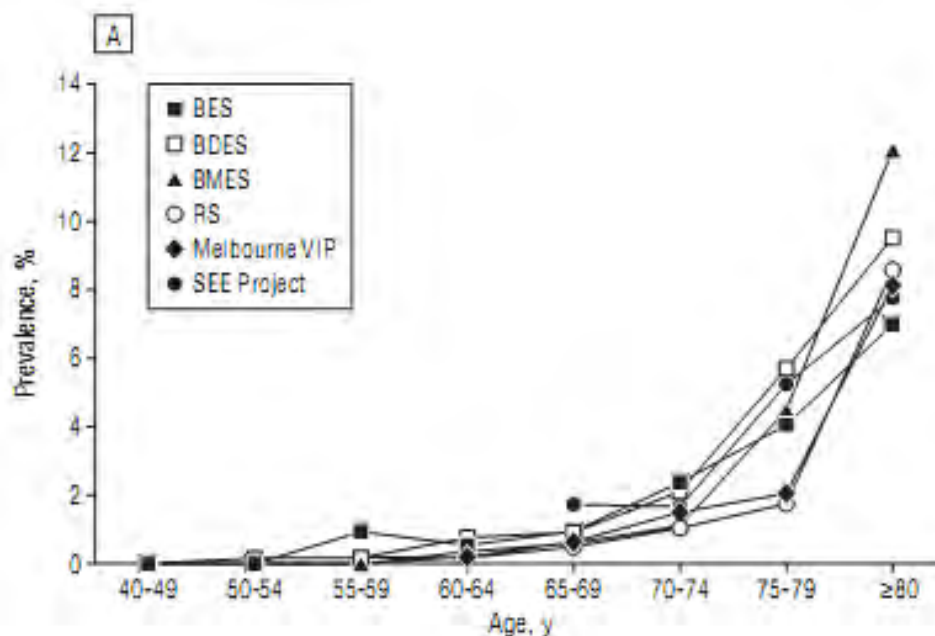
- En France :
 - 1.500.000 toutes formes confondues
 - 200.000 avec acuité visuelle $< 1/20$
 - 3000 nouveaux cas de cécité « légale » par an

Prévalence augmente avec l'âge

Maculopathie liée à l'âge



DMLA

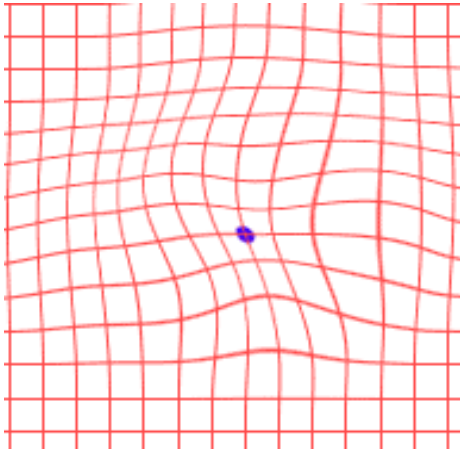


Rappels

CLASSIFICATION SIGNES CLINIQUES

Stades précoces : MLA

Maculopathie Liée à l'Age



Stades précoces : MLA

Maculopathie Liée à l'Age



Stades précoces : MLA
Maculopathie Liée à l'Age

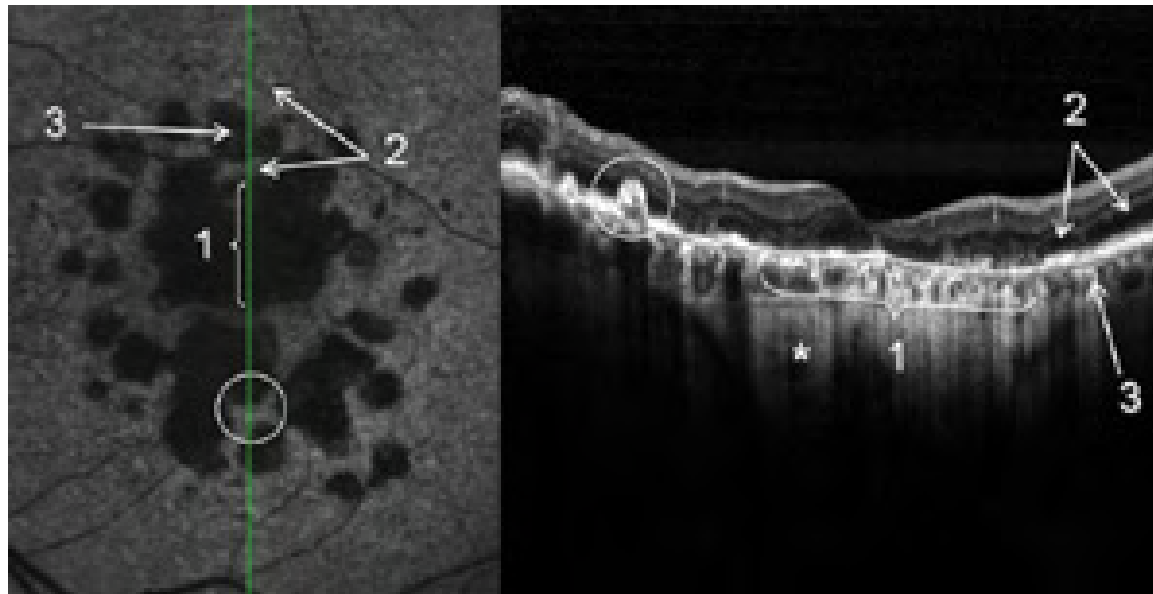


Stades tardifs : DMLA

Stades tardifs : DMLA

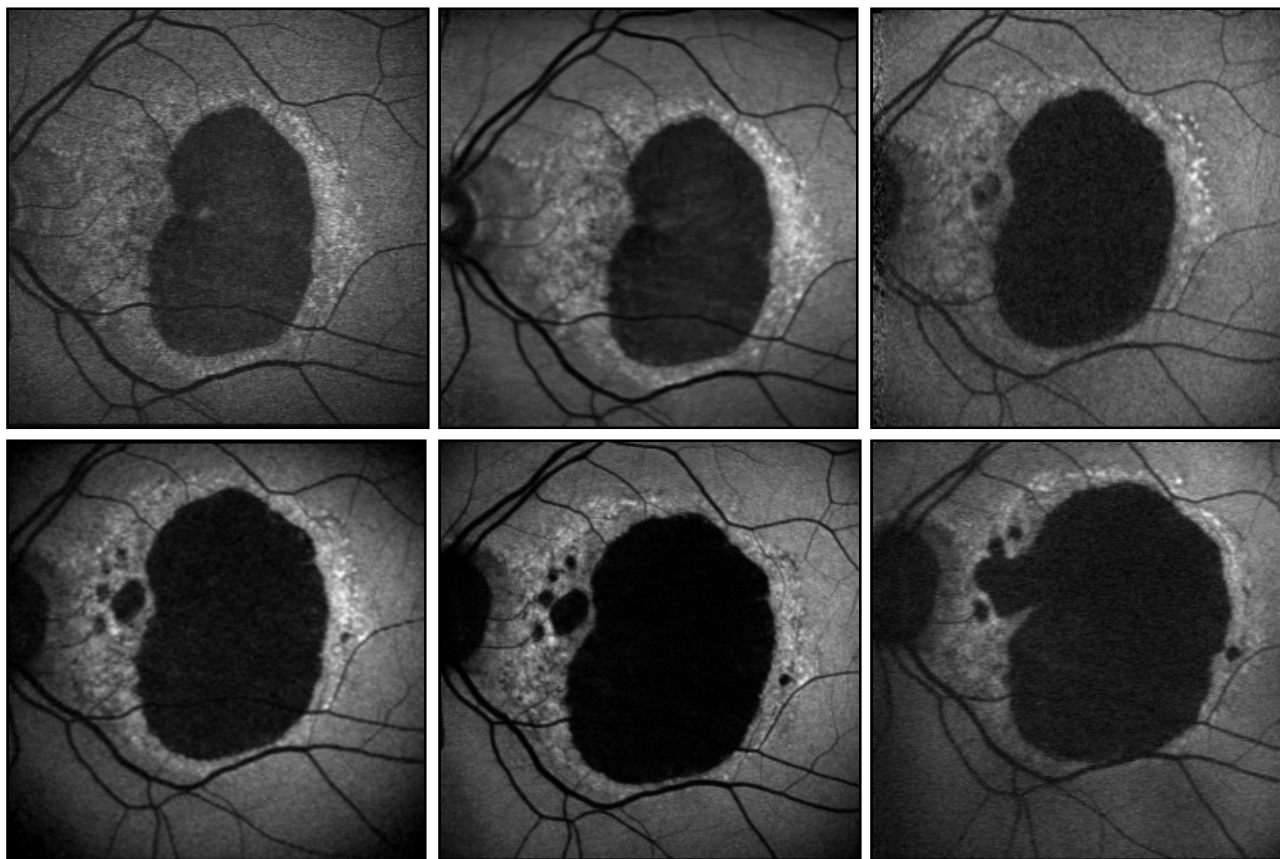
Stades tardifs : DMLA

DMLA atrophique



Stades tardifs : DMLA

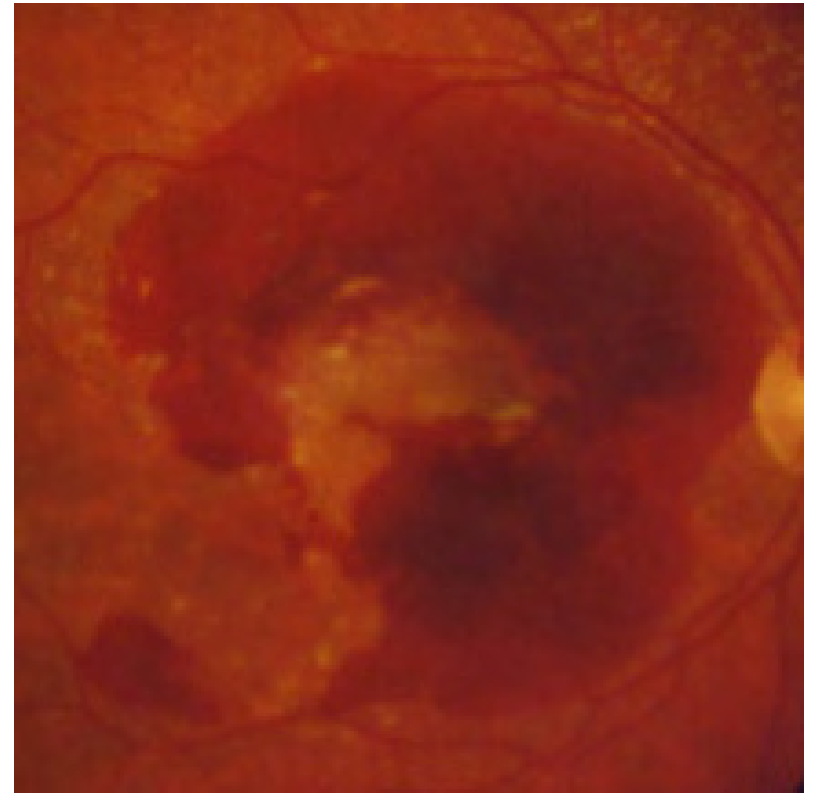
DMLA atrophique



Stades tardifs : DMLA

DMLA atrophique

DMLA exsudative



Stades tardifs : DMLA

DMLA atrophique

DMLA exsudative



Stades tardifs : DMLA

DMLA atrophique

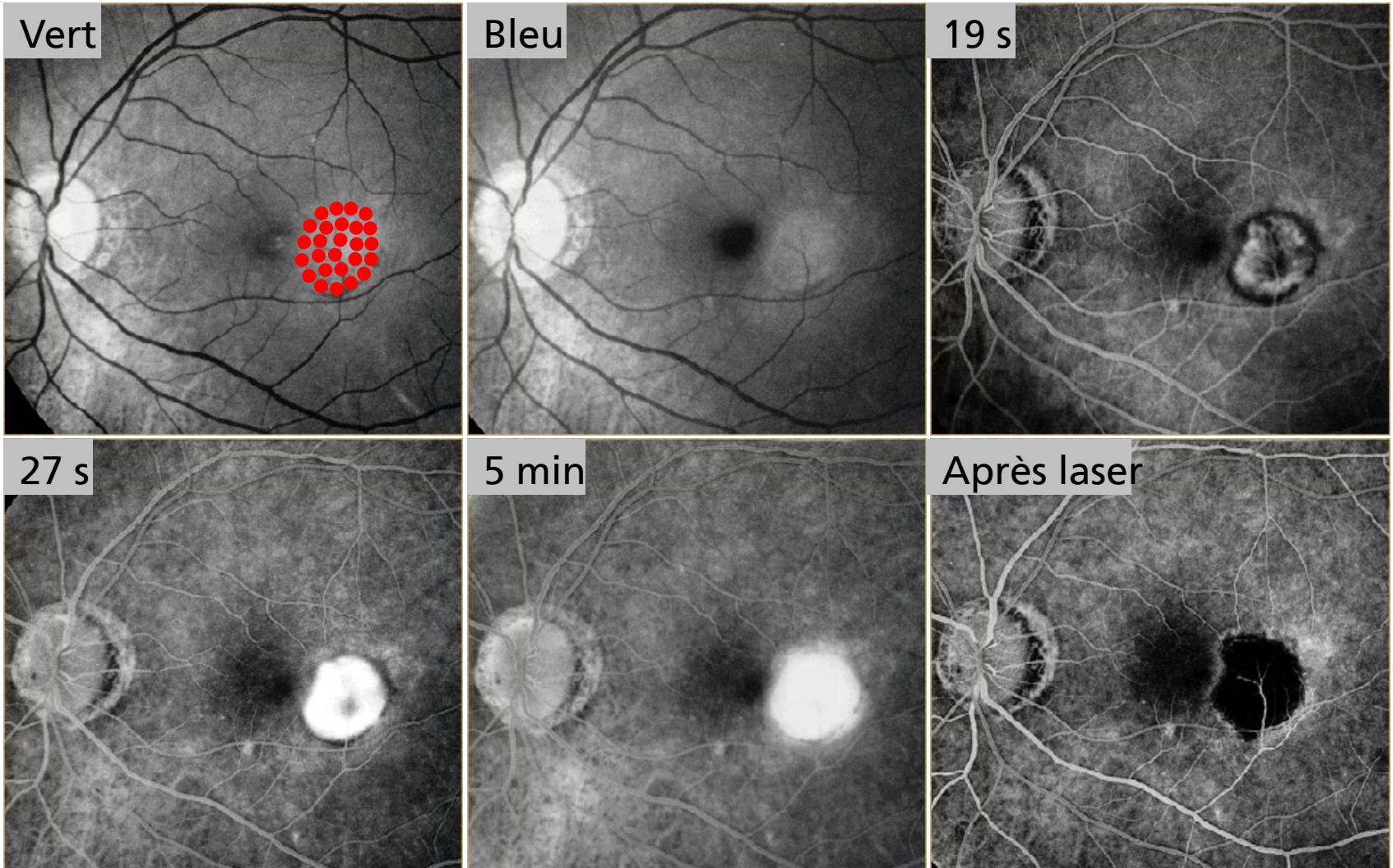
DMLA exsudative



TRAITEMENT DE LA DMLA EXSUDATIVE

Traitement des néovaisseaux

- **NV extra-fovéolaires : laser**



Traitement des néovaisseaux

- NV extra-fovéolaires : laser
- **NV rétro-fovéolaires :**
 - **Laser péri-fovéolaire**

Traitement des néovaisseaux

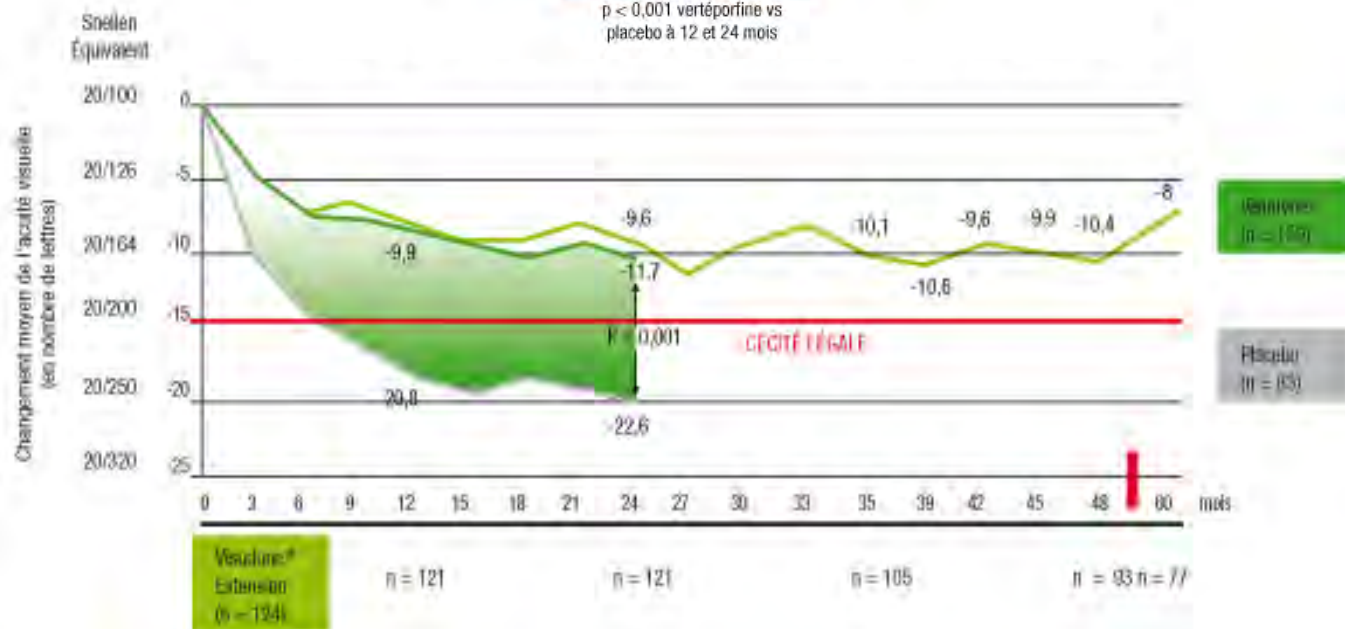
- NV extra-fovéolaires : laser
- **NV rétro-fovéolaires :**
 - Laser péri-fovéolaire
 - **2000 : Thérapie photodynamique (PDT)** 
 - Indiquée dans certaines formes cliniques uniquement
 - AV entre 1/10 et 5/10
 - Prédominance visible
 - Occultes évolutifs
 - « Contre-indications » nombreuses
 - Mixtes, lésion trop étendue, DEP
 - Echecs

PDT : résultats

Résultats à 24 mois de l'étude TAP
sur la baisse d'acuité visuelle de moins de 15 lettres



$p < 0,001$ vertéporfine vs placebo à 12 et 24 mois



Traitement(s) de la DMLA

- NV extra-fovéolaires : laser
- **NV rétro-fovéolaires :**
 - Laser péri-fovéolaire
 - 2000 : Thérapie photodynamique
 - **Anti-VEGF**
 - **2004 : Pegaptanib (Macugen®)**
N Engl J Med. 2004;351(27):2805-16
 - **2006 : Ranibizumab (Lucentis®)**
N Engl J Med. 2006;355(14):1419-31 & 32-44

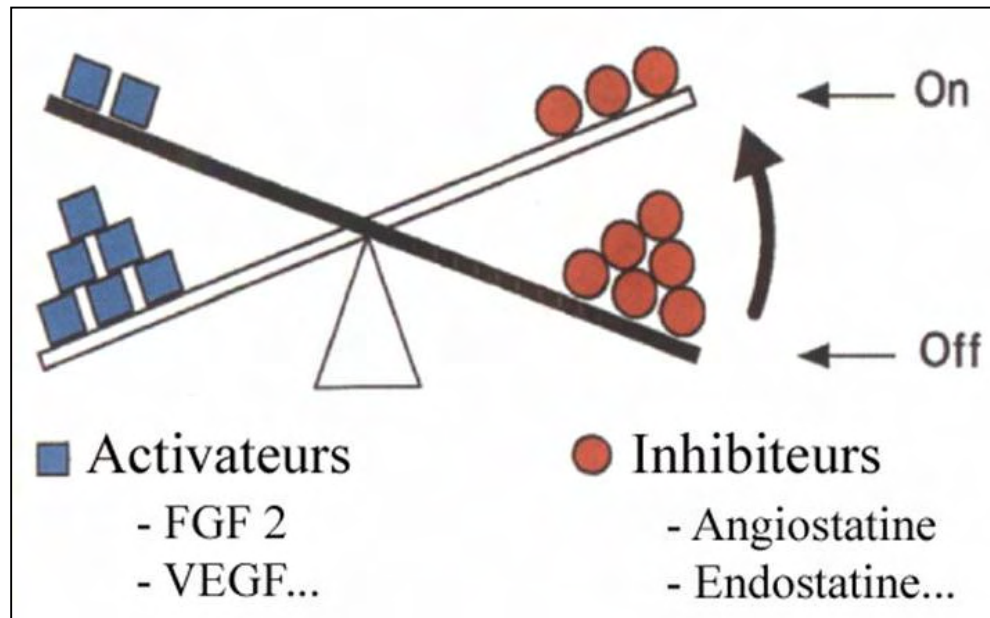
Traitement(s) de la DMLA

- NV extra-fovéolaires : laser
- **NV rétro-fovéolaires :**
 - Laser péri-fovéolaire
 - 2000 : Thérapie photodynamique
 - **Anti-VEGF**
 - 2004 : Pegaptanib (Macugen®)
 - **2005 : Bevacizumab (Avastin®) hors AMM**
 - Intra-veineux

Ophthalmology. 2005;112(6):1035-47.
 - Intra-vitréen

Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2005;36(4):331-5
 - 2006 : Ranibizumab (Lucentis®)

Angiogenèse

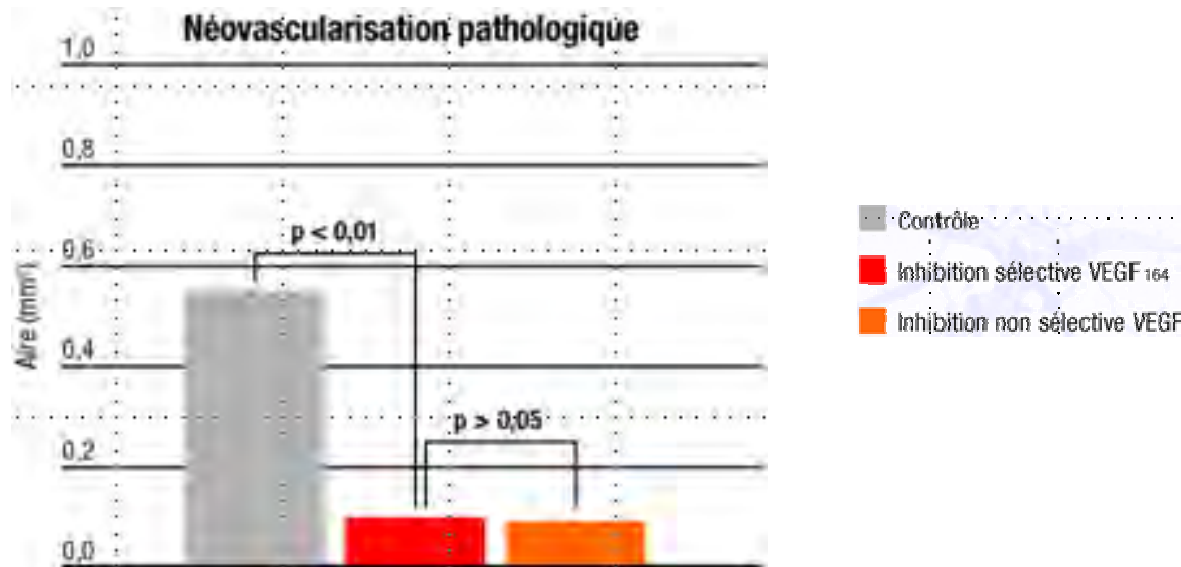


MACUGEN[®]
PEGAPTANIB SODIUM INJECTION



Blocage sélectif

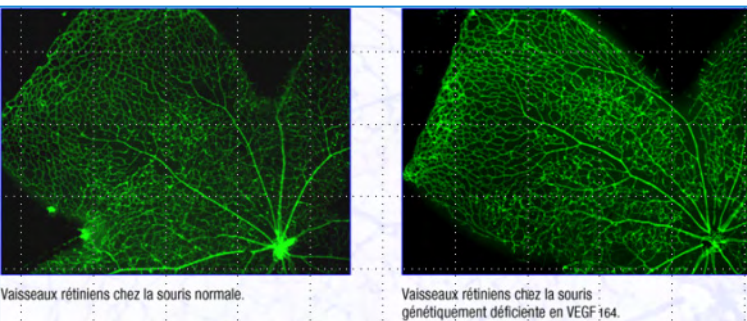
- Blocage VEGF₁₆₅
 - Pas de différence entre inhibition sélective et non sélective



Blocage sélectif

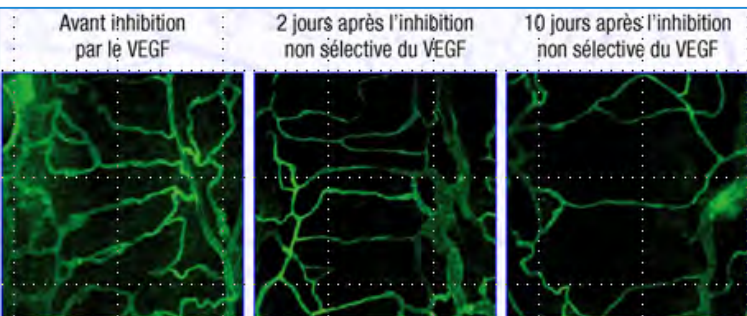
- Blocage VEGF₁₆₅
 - Pas de différence entre inhibition sélective et non sélective
 - Sans effet sur vascularisation physiologique

Ishida S. & al. J Exp Med 2003;198:483-9

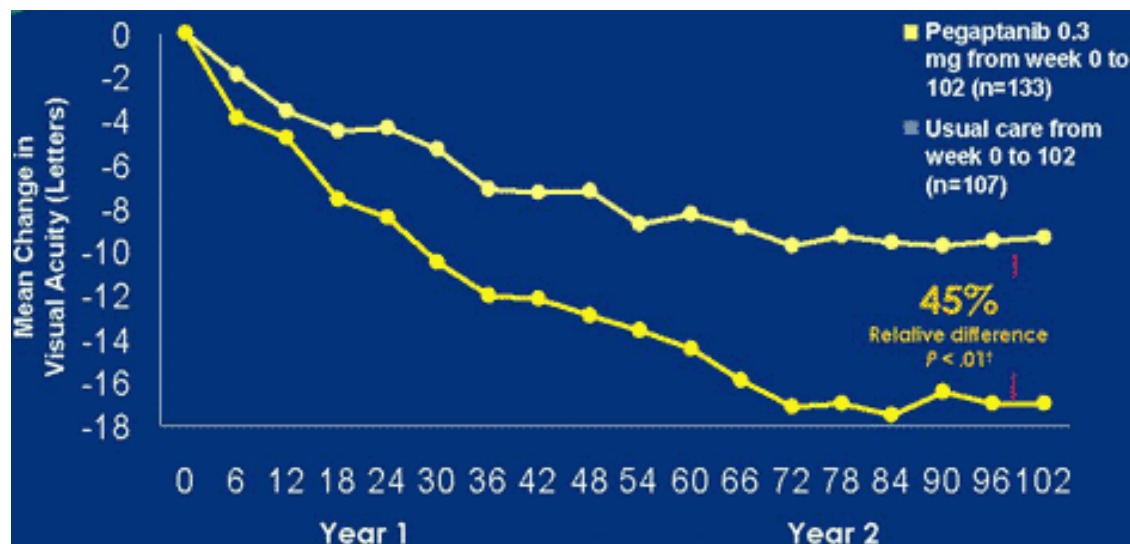
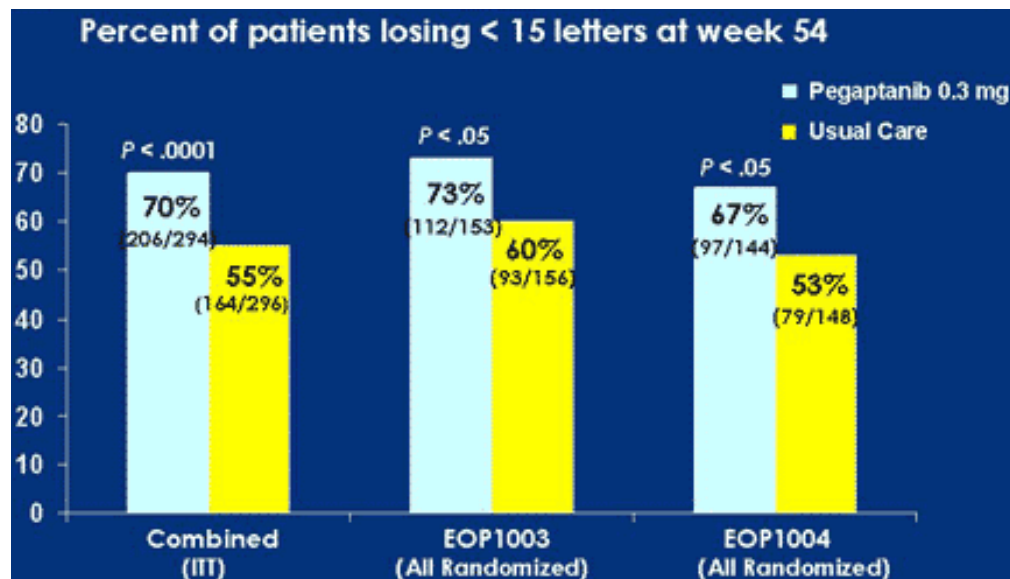


- Contrairement au blocage non sélectif

Inai T & al. Am J Pathol 2004;1:35-52



Pegaptanib (Macugen®) : résultats

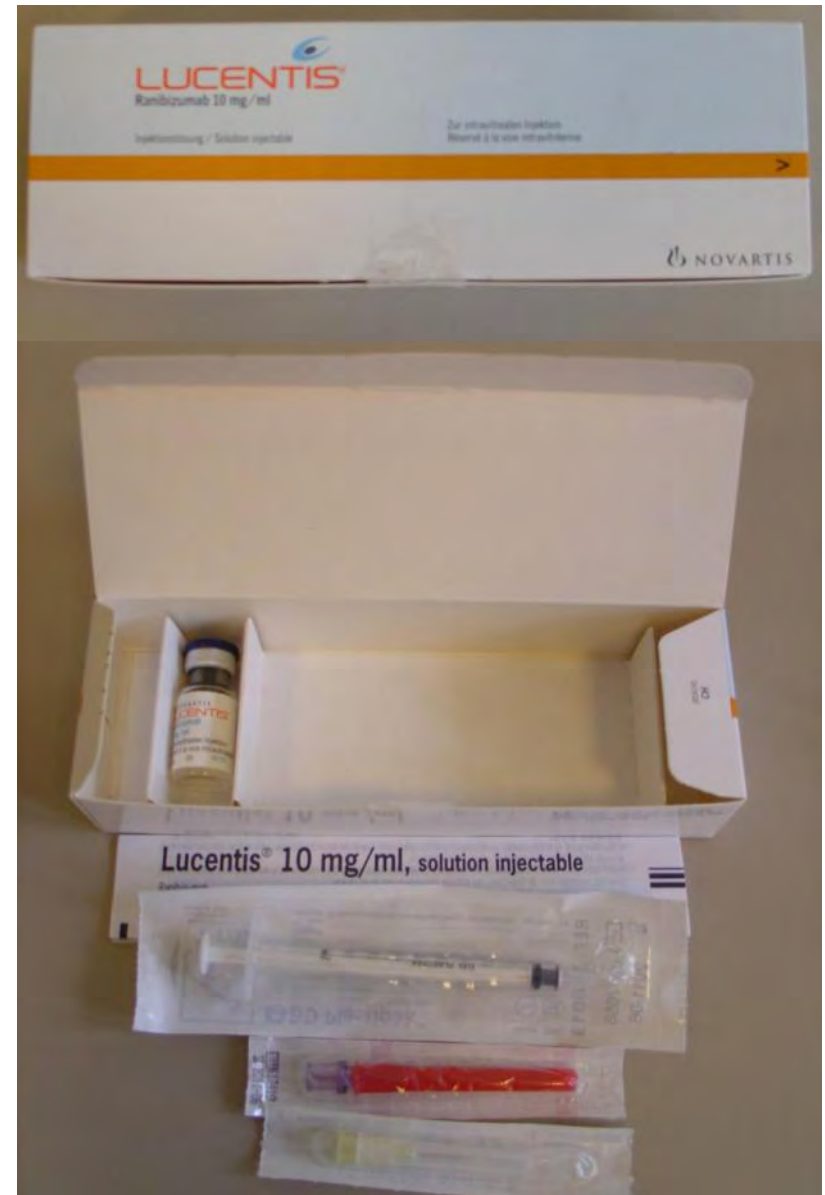


Tous types de néovaisseaux

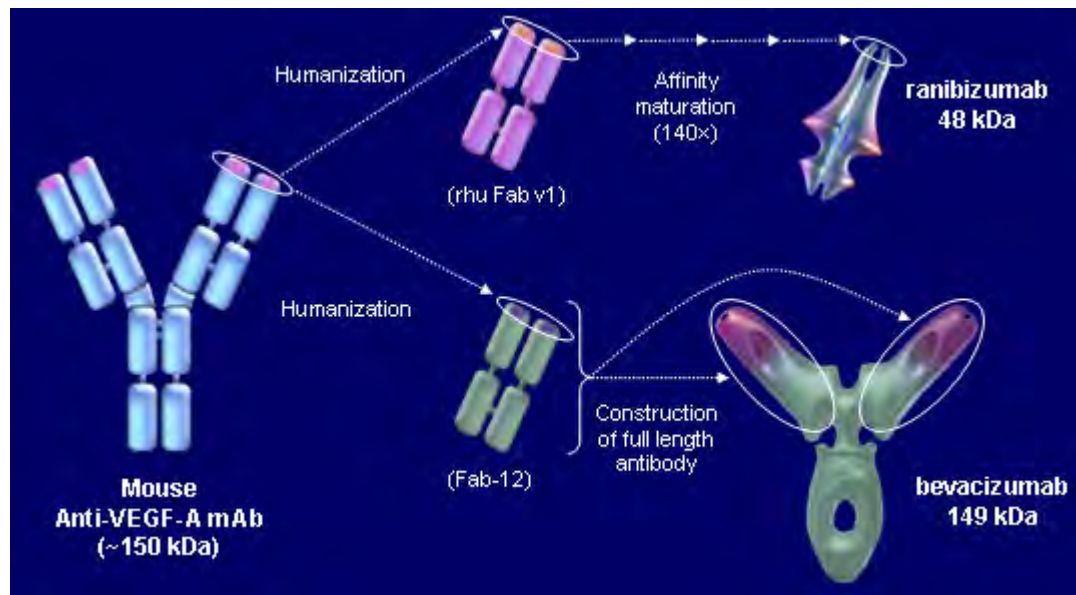


LUCENTIS™

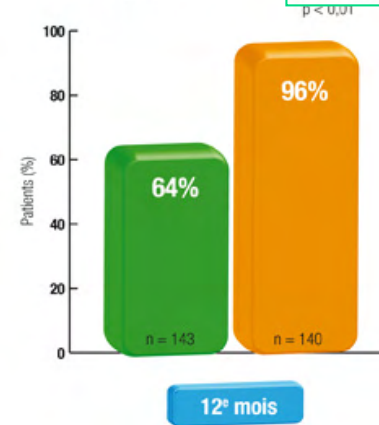
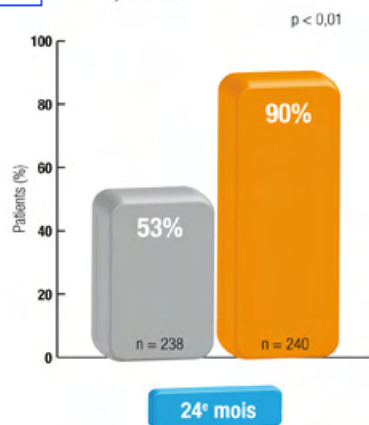
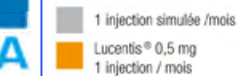
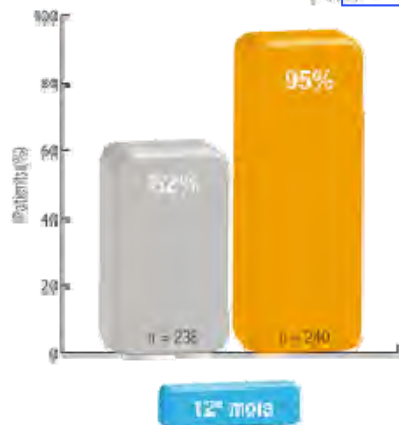
RANIBIZUMAB INJECTION



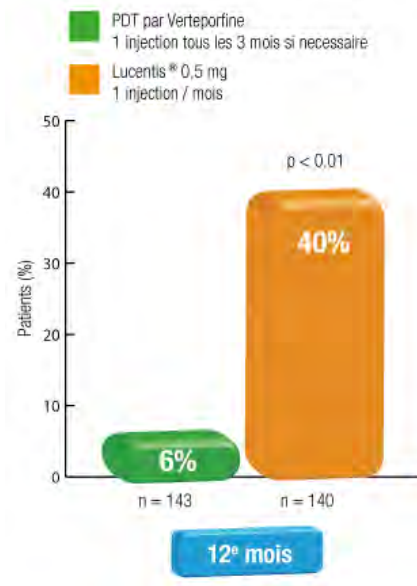
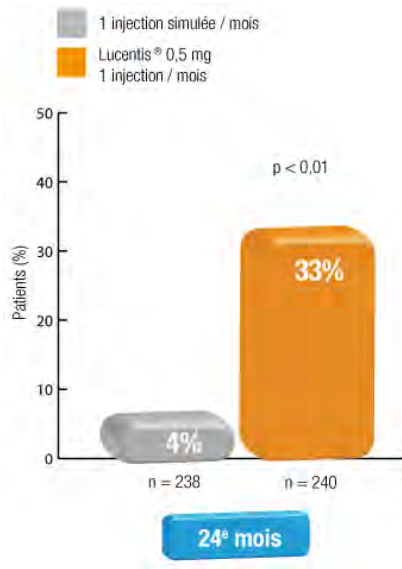
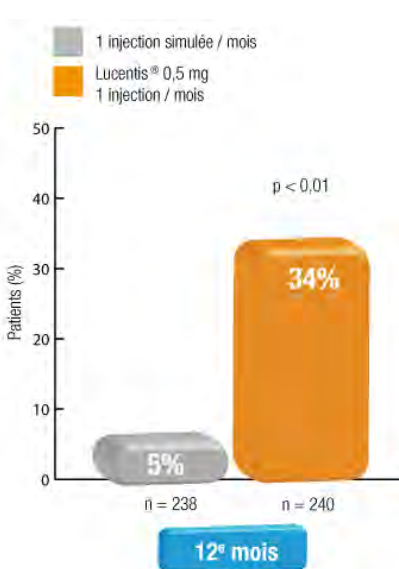
Blocage non sélectif



Ranibizumab (Lucentis®) : résultats

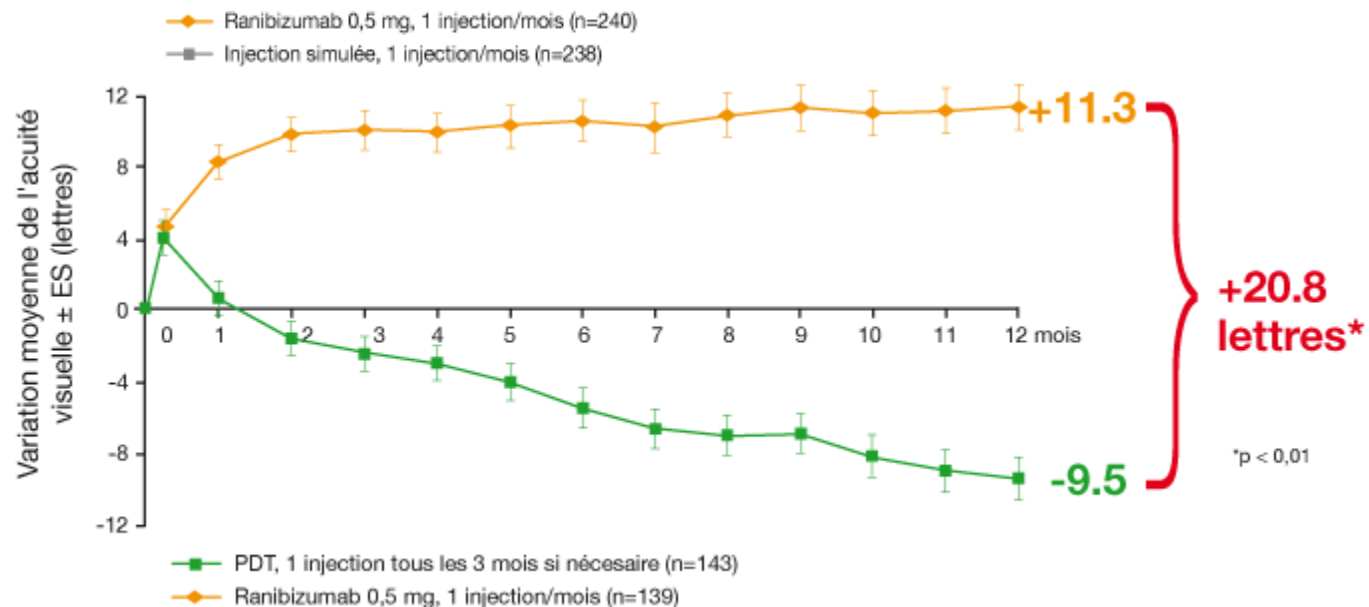
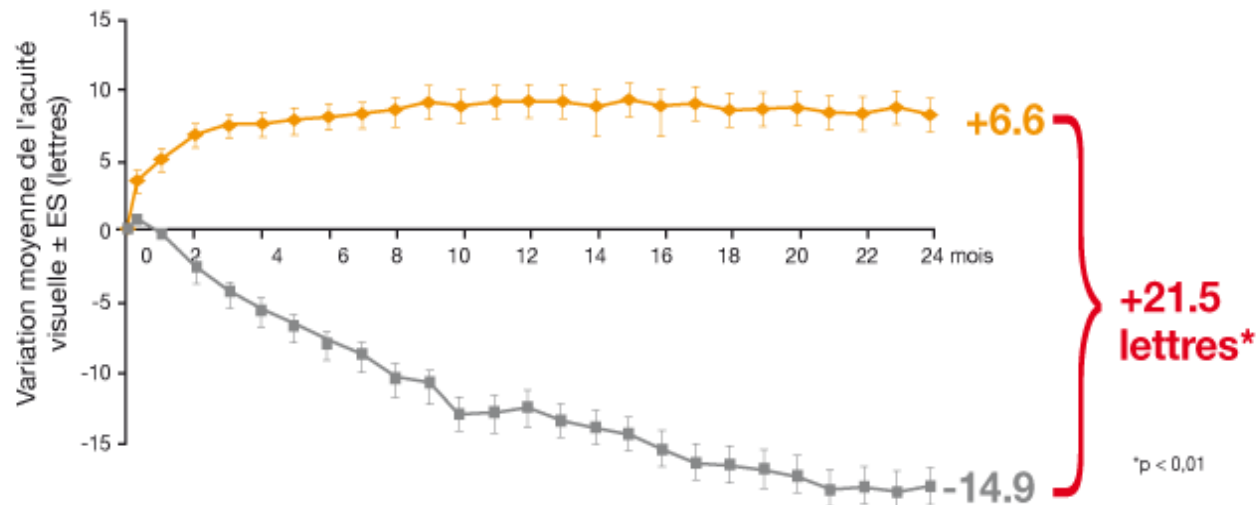


90%
Vs
66%



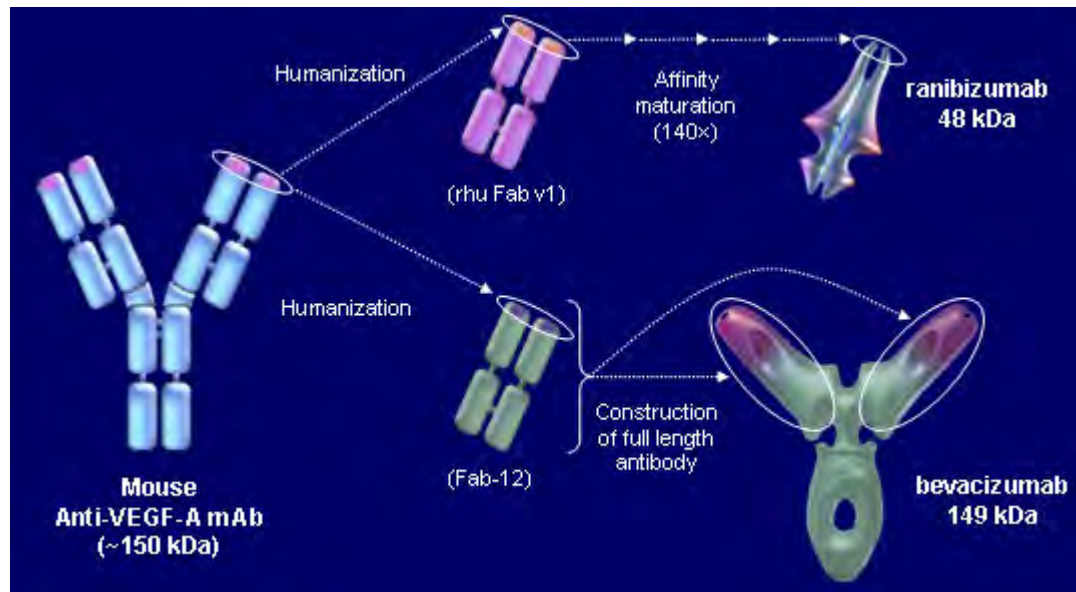
41%
Vs
66%

Ranibizumab (Lucentis®) : résultats



Bevacizumab (Avastin®)

- Ac monoclonal recombinant humanisé
 - Liaison à haute affinité à toutes les isoformes du VEGF



Bevacizumab (Avastin®)

- Ac monoclonal recombinant humanisé
 - Liaison à haute affinité à toutes les isoformes du VEGF
- AMM (depuis 2005) :
 - En association avec chimiothérapie :
 - cancer colorectal métastatique
 - Cancer du sein métastatique
 - Cancer bronchique non à petites cellules
 - Cancer rein avance et/ou métastatique
 - 5mg/kg, 1 perf. IV tous les 15 jours.

Avastin® intra-veineux

Systemic Bevacizumab (Avastin) Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration *Twelve-Week Results of an Uncontrolled Open-Label Clinical Study*

Stephan Michels, MD,¹ Philip J. Rosenfeld, MD, PhD,¹ Carmen A. Puliafito, MD, MBA,¹
Erin N. Marcus, MD, MPH,² Anna S. Venkatraman, MS¹

Purpose: To evaluate the short-term safety of systemic bevacizumab (Avastin, Genentech, Inc., South San Francisco, CA) and its effects on visual acuity (VA) and subfoveal choroidal neovascularization (CNV) in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD).

Design: Open-label, single-center, uncontrolled clinical study.

Participants: Age-related macular degeneration patients with subfoveal CNV (N = 9) and best-corrected VA letter scores of 70 to 20 (approximate Snellen equivalent, 20/40–20/400).

Methods: Patients were treated at baseline with an infusion of bevacizumab (5 mg/kg), followed by 1 or 2 additional doses given at 2-week intervals. Safety assessments were performed at all visits. Ophthalmologic evaluations included protocol VA measurements and ocular examinations, along with optical coherence tomography (OCT) imaging, fluorescein angiography, and indocyanine green angiography.

Main Outcome Measurements: Safety assessments were performed, along with assessments of changes from baseline in VA scores, OCT measurements, and angiographic lesion characteristics.

Results: There were no serious ocular or systemic adverse events identified. By 6 weeks, the only adverse event identified was a mild elevation of systolic blood pressure (BP) (+12 mmHg; $P = 0.035$), and this elevation was controlled by either changing or initiating antihypertensive medication. By 12 weeks, the elevation of systolic BP was no longer significant ($P = 0.51$). In the study eyes, significant increases in VA were evident within 1 week of treatment, and by 12 weeks, the median and mean VA letter scores increased by 8 letters ($P = 0.011$) and 12 letters ($P = 0.008$), respectively. The median and mean central retinal thickness measurements decreased by 157 μm ($P = 0.008$) and 177 μm ($P = 0.001$), respectively. In the fellow eyes at 12 weeks, the median and mean VA letter scores increased by 27 letters ($P = 0.018$) and 16 letters ($P = 0.012$), and the median and mean central retinal thickness measurements decreased by 59 μm ($P = 0.028$) and 92 μm ($P = 0.06$). In all study eyes, angiography revealed a marked reduction or an absence of leakage from CNV.

Conclusion: Overall, bevacizumab therapy was well tolerated, with an improvement in VA, OCT, and angiographic outcomes. Although these preliminary results are promising, a randomized controlled clinical trial is necessary before concluding that systemic bevacizumab therapy is safe and effective for patients with neovascular AMD. *Ophthalmology* 2005;112:1035–1047 © 2005 by the American Academy of Ophthalmology.

Avastin intra-oculaire

- Mai 2005: premières injections aux USA

[Ophthalmic Surg Lasers Imaging](#). 2005 Jul-Aug;36(4):331-5.

[Related Articles, Links](#)

Comment in:

- [Ophthalmic Surg Lasers Imaging](#). 2005 Jul-Aug;36(4):270-1.

Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration.

[Rosenfeld PJ](#), [Moshfeghi AA](#), [Puliafito CA](#).

Bascom Palmer Eye Institute, Department of Ophthalmology, University of Miami School of Medicine, Miami, Florida, USA.

Février 2006
79 patients

Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Neovascular Age-Related Macular Degeneration

Robert L. Avery, MD, Dante J. Pieramici, MD, Melvin D. Rabena, BS, Alessandro A. Castellani, MD, Ma'an A. Nasir, MD, Matthew J. Gass, CRA

Purpose: To report the short-term safety, biologic effect, and a possible mechanism of action of intravitreal bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD).

Design: Interventional, consecutive, retrospective case series.

Participants: Eighty-one eyes of 79 patients with subfoveal neovascular AMD.

Avril 2006
266 patients

INTRAVITREAL BEVACIZUMAB TREATMENT OF CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION SECONDARY TO AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

RICHARD F. SPAIDE, MD, KETAN LAUD, MD, HOWARD F. FINE, MD, MHS, JAMES M. KLANCNIK JR, MD, CATHERINE E. MEYERLE, MD, LAWRENCE A. YANNUZZI, MD, JOHN SORESEN, MD, JASON SLARKER, MD, YALE L. FISHER, MD, MICHAEL J. COONEY, MD

... Et dès février 2006 aux XV-XX...

- Salle blanche
- Sous hotte
 - Flux laminaire
- Seringues préremplies
 - 1.25 mg / 0.1 ml
- Dose « empirique »
 - Poids molaire
 - 0.05 ml = 1.25 mg
- Conservation 15 jours (4°)



Bakri SJ & al. Six-month stability of bevacizumab (Avastin) binding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing). Retina 2006;26(5):519-22

Point d'information

Utilisation hors AMM d'Avastin® en ophtalmologie

L'usage hors AMM d'Avastin® en ophtalmologie conduit l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) à porter à votre connaissance les données disponibles relatives à cette utilisation. A la demande des autorités de santé, un essai multicentrique, institutionnel, est mis en place en France. Il vise à comparer l'efficacité clinique d'Avastin® à celle de Lucentis® dans le traitement de la DMLA.

Avastin® (bevacizumab) est un anticorps monoclonal humanisé qui agit contre toutes les isoformes du VEGF (facteur de croissance vasculaire endothélial extracellulaire). Cette spécialité a obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne en janvier 2005 dans le traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique, en injection intraveineuse. Avastin® est un médicament réservé à l'usage hospitalier et inscrit sur la liste hors GHS. Sa prescription est réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie.

Son mode d'action anti-VEGF, identique à celui des médicaments ayant une AMM en ophtalmologie (Macugen® et Lucentis®), conduit des ophtalmologistes à utiliser Avastin en injections intravitréennes dans le traitement des atteintes oculaires avec néovascularisation, telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Dans le traitement de la DMLA, seuls les médicaments suivants (cf. annexe) bénéficient d'une AMM : Lucentis® (ranibizumab), Macugen® (pegaptanib) et Visudyne® (vertéporphine).

En dehors de la DMLA, Avastin® est également administré dans des pathologies pour lesquelles Lucentis® et Macugen® ne sont pas autorisés (incluant rétinopathie diabétique proliférative, néovaisseaux choroïdiens maculaires en dehors de la DMLA, occlusions veineuses rétiniennes).

L'Afssaps souhaite attirer votre attention sur les points suivants :

1/ La forme pharmaceutique actuelle d'Avastin® n'est pas adaptée à une administration intravitréenne

La forme pharmaceutique actuellement disponible d'Avastin® (Avastin 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion) n'est indiquée que pour le traitement des cancers et est réservée à l'usage hospitalier.

Aussi est-il nécessaire de disposer de données concernant la stabilité et les conditions de préparations d'Avastin® dans l'objectif d'une administration intravitréenne.

Aujourd'hui, des incertitudes persistent quant à :

1. La stabilité

Les données bibliographiques disponibles sur la stabilité d'Avastin® ont été analysées par l'Afssaps et ont permis de montrer une sensibilité du produit à la lumière et à la congélation. Il a également été constaté une

formation d'agrégats partiellement réversibles lorsque la solution d'Avastin® est soumise à un stress mécanique (agitation). Il n'a pas été observé d'altérations importantes à 20°C mais la conservation d'Avastin® pendant plusieurs jours à 37°C a conduit à une augmentation progressive des agrégats.

À ce jour, ces données de stabilité sont donc insuffisantes : c'est la raison pour laquelle la Direction des Laboratoires et des Contrôles de l'Afssaps réalise des études de stabilité de la solution notamment lorsque celle-ci est reconditionnée en seringue.

2. Les conditions d'asepsie

La spécialité Avastin® ne contenant pas de conservateur, sa préparation et son conditionnement en seringue ne devraient donc s'effectuer que dans des conditions optimales d'asepsie dans des locaux adaptés, sous hotte à flux laminaire ou isolateur.

2/ Le bénéfice d'Avastin® en ophtalmologie n'est pas clairement démontré à ce jour

Avastin® possède une structure chimique proche de celle de Lucentis®, le ranibizumab étant une fraction modifiée de bevacizumab. Cette similarité entre les deux molécules a amené les praticiens à considérer qu'Avastin® pouvait être efficace dans les indications ophtalmologiques, en particulier dans le traitement de la DMLA. Toutefois, les données disponibles sur le sujet apportent un niveau de preuve insuffisant (études non comparatives, en ouvert, pendant trois mois au maximum). De plus, aucune étude de détermination de dose ni de rythme d'administration n'a été menée.

3/ Les données de sécurité d'emploi d'Avastin® en ophtalmologie sont encore limitées

Les données internationales de pharmacovigilance, issues de la notification spontanée, ainsi que celles de la littérature sont limitées, en raison probablement d'une forte sous-notification des effets indésirables survenant dans cette utilisation hors AMM.

Cependant, elles mettent en évidence que cette utilisation est associée à un risque d'endophthalmites/uvéïtes (lié à la procédure d'injection) et de déchirure ou décollement de l'épithélium pigmentaire de la cornée. Des cas d'effets indésirables thrombotiques ont également été rapportés comme avec les autres médicaments inhibiteurs du VEGF.

Récemment, il a aussi été rapporté au Canada des cas d'inflammations oculaires sévères et d'endophthalmites non infectieuses faisant suite à une administration intravitréenne d'Avastin® : les symptômes incluaient irritation oculaire, photophobie, vision floue et une sensation de corps flottants associés à des réactions cellulaires antérieures et postérieures avec une présence occasionnelle de fibrine dans la chambre antérieure de l'œil.

Compte tenu de l'utilisation hors-AMM et des incertitudes évoquées plus haut, un essai multicentrique est mis en place par les Hospices Civils de Lyon à la demande des autorités de Santé.

Cet essai (GEFAL, Groupe d'Evaluation Français Avastin versus Lucentis) a pour objectif de montrer la non-infériorité d'Avastin® par rapport à Lucentis® en termes d'efficacité clinique à 12 mois sur l'acuité visuelle de patients atteints de DMLA néovasculaire rétrofovéolaire.

Des centres hospitaliers publics, des cliniques et des cabinets privés dispersés sur le territoire français participeront à l'étude GEFAL. Il est prévu d'inclure un nombre total de patients de 600 patients.

Le protocole prévoit une injection intravitréenne mensuelle systématique pendant les 3 premiers mois (à la posologie de 1,25 mg par injection pour Avastin® et 0,5 mg par injection pour Lucentis®) puis une phase de surveillance standardisée des patients pendant 9 mois avec la possibilité de nouvelles injections selon des critères cliniques et angiographiques prédéterminés.

La durée totale de l'étude sera de 3 ans avec un début des inclusions au printemps 2009.

Dans cette étude, il est recommandé qu'un flacon d'Avastin® (conservé au réfrigérateur entre +2/ +8°C) ne donne lieu qu'à la préparation d'une seule seringue destinée à un patient, le reste de solution devant être éliminé. La seringue d'Avastin® est préparée de façon aseptique dans des locaux adaptés, sous hotte à flux laminaire ou isolateur par la PUI autorisée au sein des établissements de santé, et conservée au réfrigérateur. Les administrations d'Avastin® et de Lucentis® seront effectuées dans les 12 heures suivant la préparation des seringues.

Des études sont également projetées ou déjà en cours afin d'évaluer l'efficacité et le profil de tolérance d'Avastin® dans le traitement de la DMLA dans d'autres pays européens (Grande-Bretagne, Allemagne, Autriche, Espagne) ainsi qu'aux Etats-Unis.

• Dans l'attente des résultats de ces études, l'Afssaps rappelle l'existence de médicaments autorisés après évaluation pour le traitement de la DMLA et conseille la prudence dans l'utilisation d'Avastin® en intravitréen.

• Les indications constatées en ophtalmologie pour lesquelles aucune spécialité n'est autorisée font l'objet d'une évaluation par l'Afssaps. Les résultats de cette évaluation seront communiqués ultérieurement.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise d'Avastin® doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr).

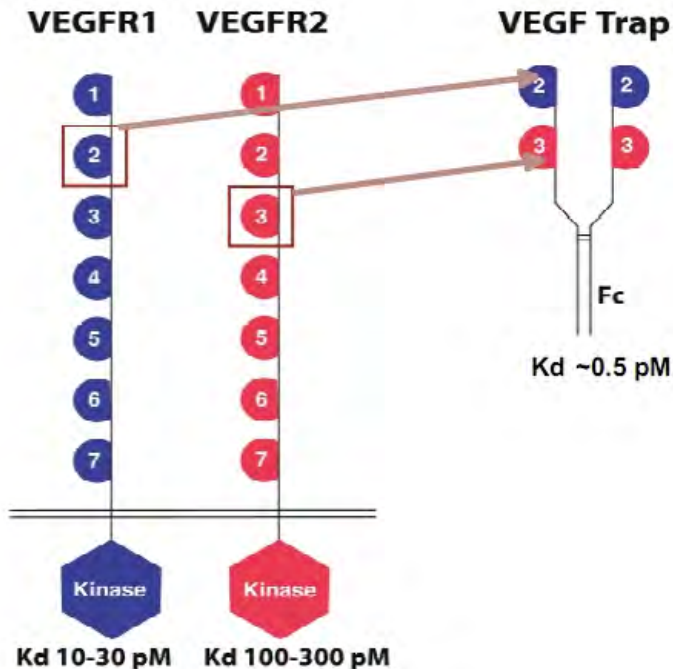
Avastin vs Lucentis

Martin DF Subspecialty days

Nom	Nb Sites	Début	Objectif d'inclusion	Sponsor	Chair	Design	Fin inclusion	Résultats 1 an
CATT	44 US	Feb 08	1200	National Eye Institute	DF Martin	4 bras sur 2 ans : 2 mensuels 2 PRN sans induction	Terminées en Déc 2009 1208 patients	Printemps 2011
IVAN	17 UK	Apr 08	600	NHS	U Chakravarthy	4 bras sur 2 ans : 2 mensuels 2 PRN avec induction	Terminées en Sept 2010 600 patients	
VIBERA	4 GER	2008	360	Klinikum Bremen-Mitte	B Mühlbauer	2 bras sur 2 ans randomisation 2:1 PRN avec induction	Déc 2010	
MANTA	10 AUT	June 08	320	Austrian Ophthalmologic Society	S Binder	2 bras sur 2 ans PRN avec induction	Déc 2010	
LUCAS	12 NOR	Mar 09	450	Regional Norwegian Public Health Companies	K Berg	2 bras sur 2 ans Treat & Extend	Printemps 2011	
GEFAL	20 FR	Fall 09	600	HCL	L Kodjikian	2 bras sur 2 ans PRN avec induction	Printemps 2011	

VEGF-Trap Eye

Structure of the VEGF Trap



Characteristics

- Is a Fusion Protein of key domains from human VEGF Receptors 1 and 2 with human IgG Fc
- Has high affinity and binds VEGF more tightly than native receptors or monoclonal antibodies
- Blocks all VEGF-A isoforms and placental growth factor (PlGF)
- Penetrates all layers of the retina (MW ~110,000)
- VEGF Trap-Eye is specially purified and formulated for intravitreal injection

VIEW1/VIEW2

	Ranibizumab 0.5mg monthly	VEGF Trap-Eye 0.5mg monthly	VEGF Trap-Eye 2mg monthly	VEGF Trap-Eye 2mg every 2 mths
Maintenance of vision* (% patients losing <15 letters) at week 52 versus baseline				
VIEW 1	94.4%	95.9%**	95.1%**	95.1%**
VIEW 2	94.4%	96.3%**	95.6%**	95.6%**
Mean improvement in vision* (letters) at 52 weeks versus baseline (p-value versus ranibizumab 0.5mg monthly)***				
VIEW 1	8.1	6.9 (NS)	10.9 (p<0.01)	7.9 (NS)
VIEW 2	9.4	9.7 (NS)	7.6 (NS)	8.9 (NS)

*Visual acuity was measured as the total number of letters read correctly on the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) eye chart

**Statistically non-inferior based on a non-inferiority margin of 10%, using confidence interval approach (95.1% and 95% for VIEW 1 and VIEW 2, respectively)

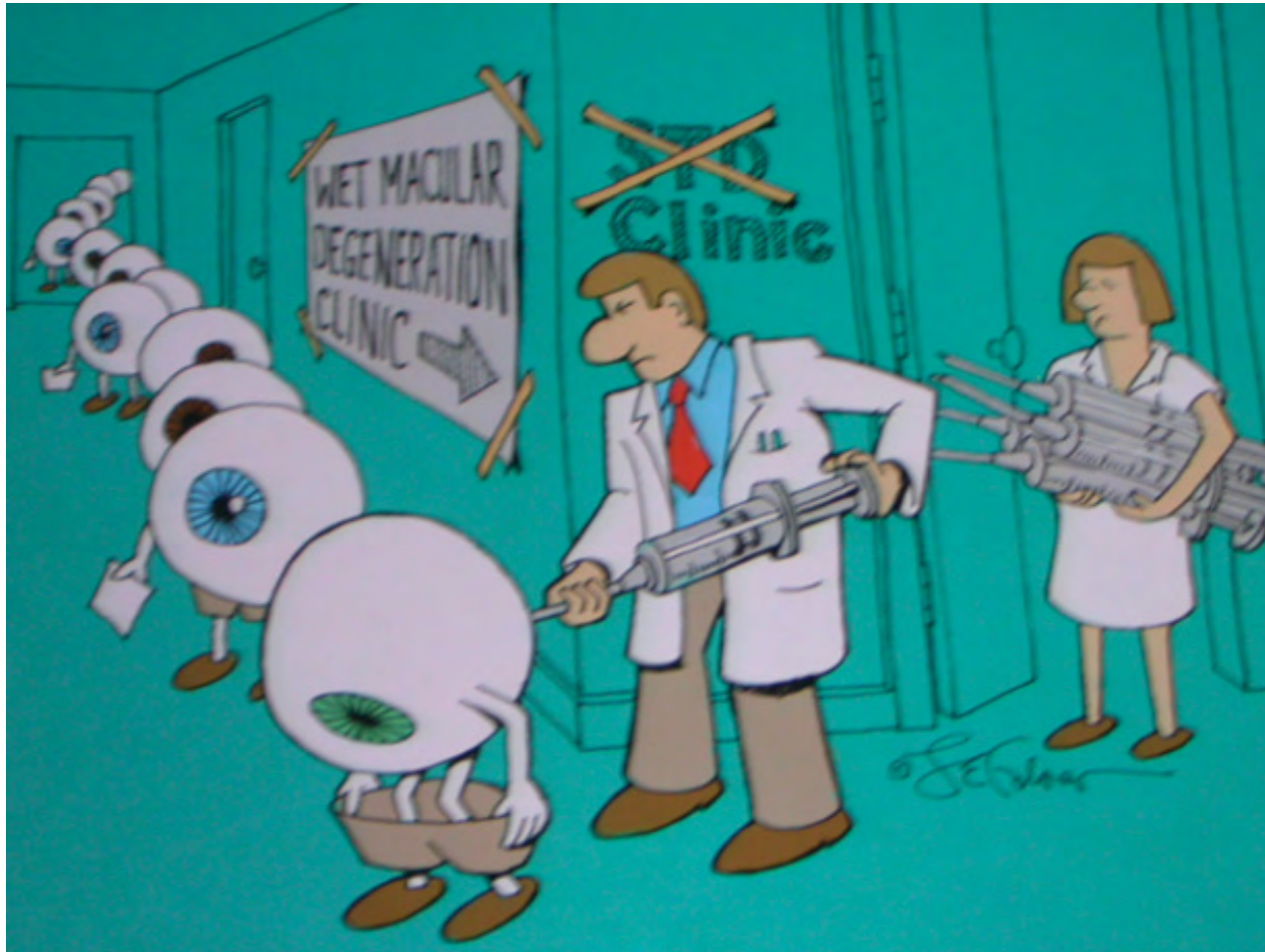
*** Test for superiority

NS=non-significant

Injectons intra-vitréennes...



... répétées !

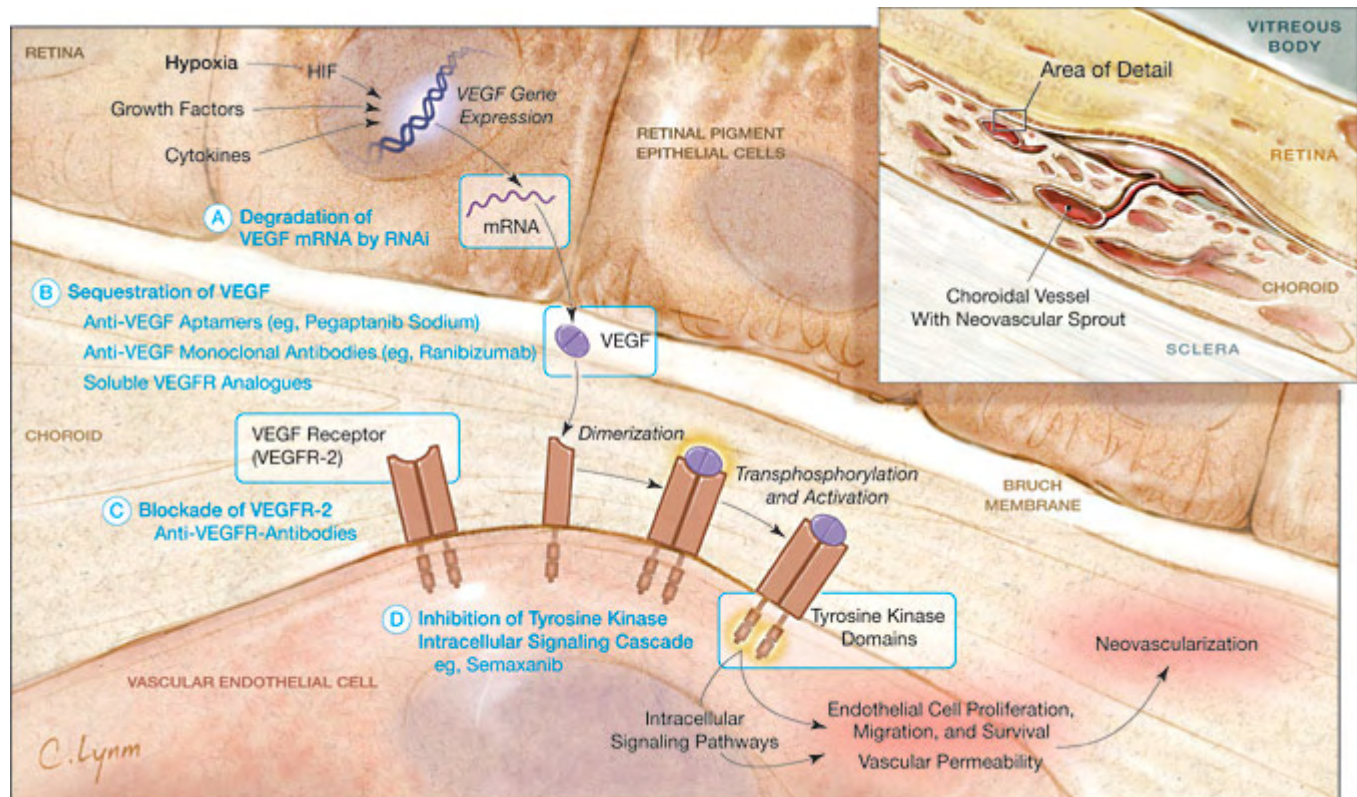


Progrès en galénique :

Autres voies d'administration

Formes « retard »

Inhibition du VEGF



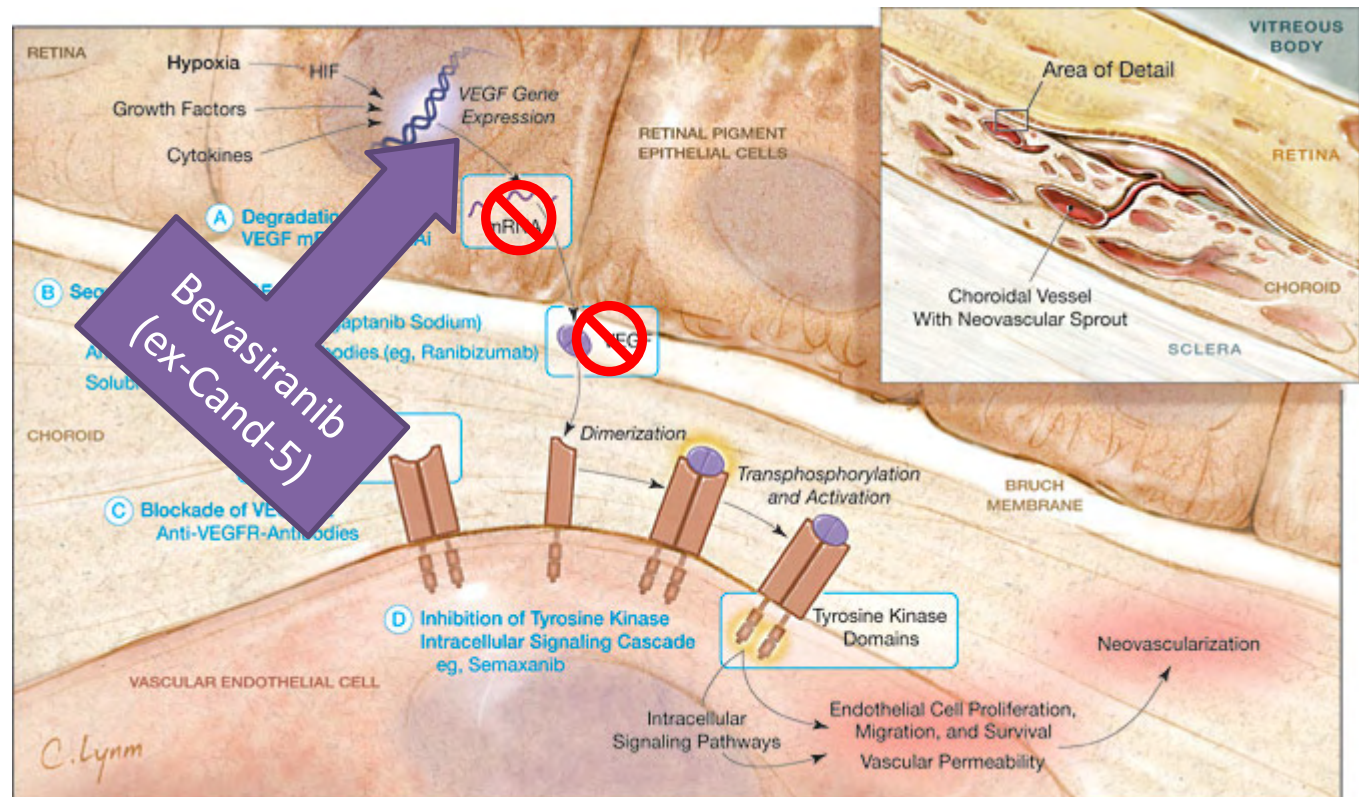
Inhibition du VEGF



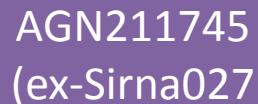
Inhibition du VEGF : siRNA



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2006
Andrew Z. Fire, Craig C. Mello

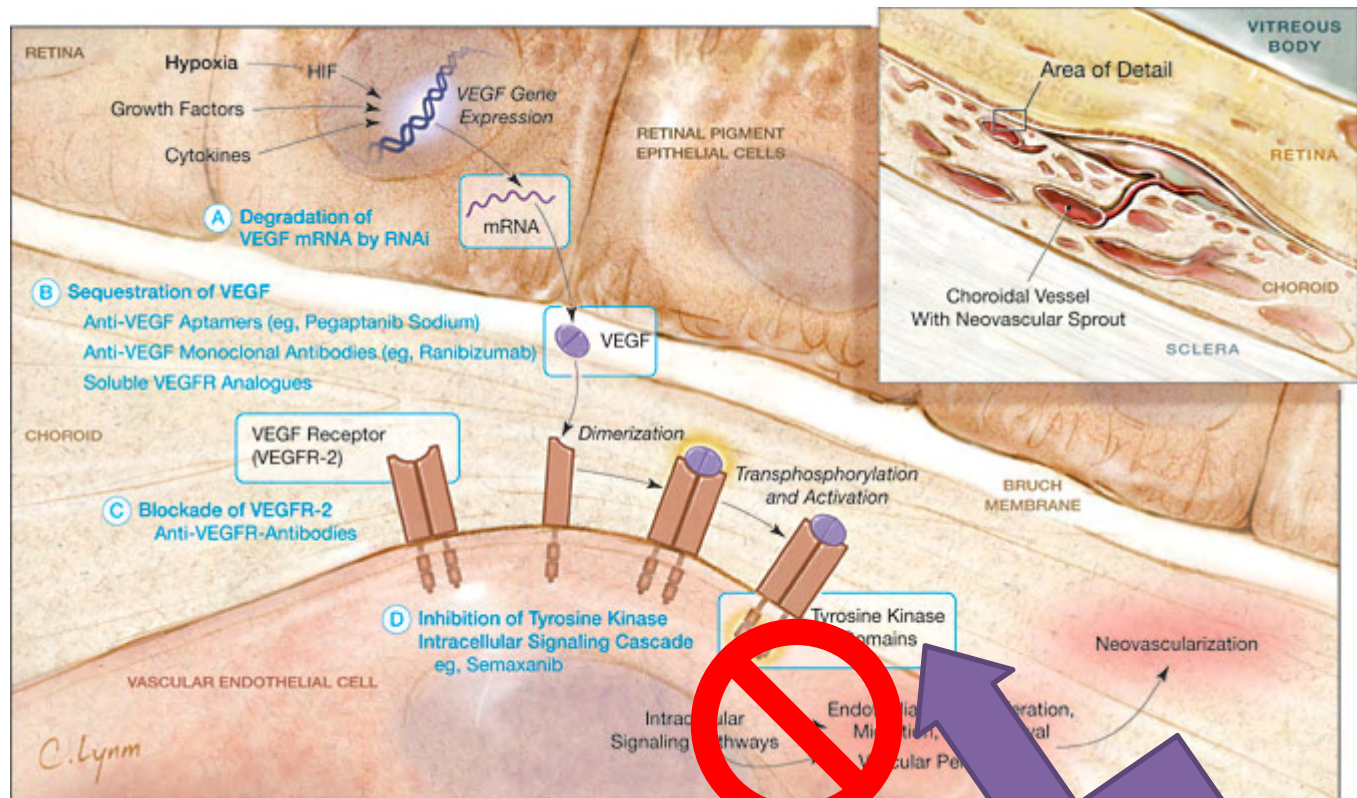


Andrew Z. Fire, Craig C. Mello

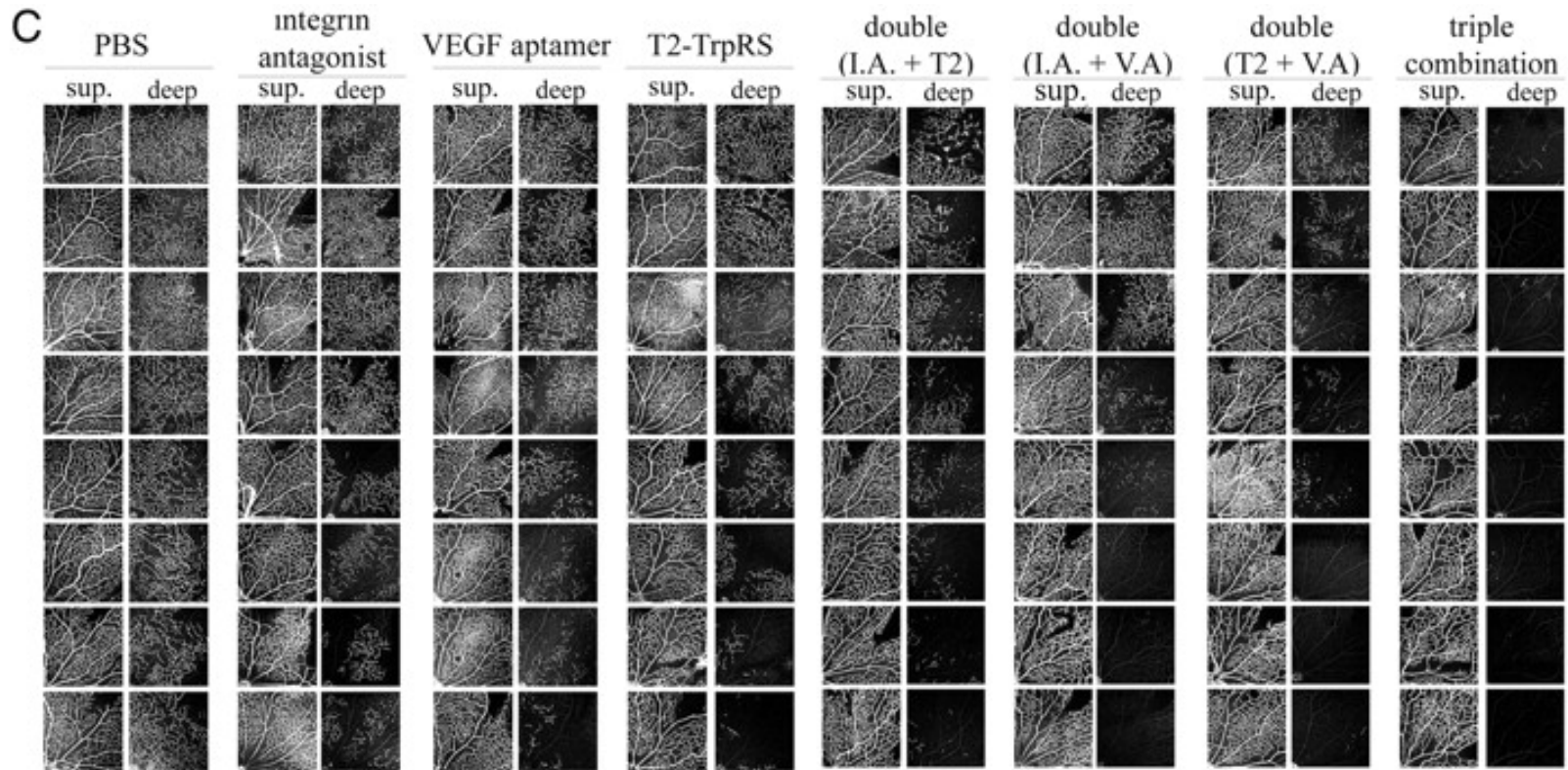


AGN211745
(ex-Sirna027)

Inhibiteurs Tyrosine Kinase



Combiner plusieurs anti-angiogéniques ?



Anti-angiogéniques ne traitent pas la
DMLA...

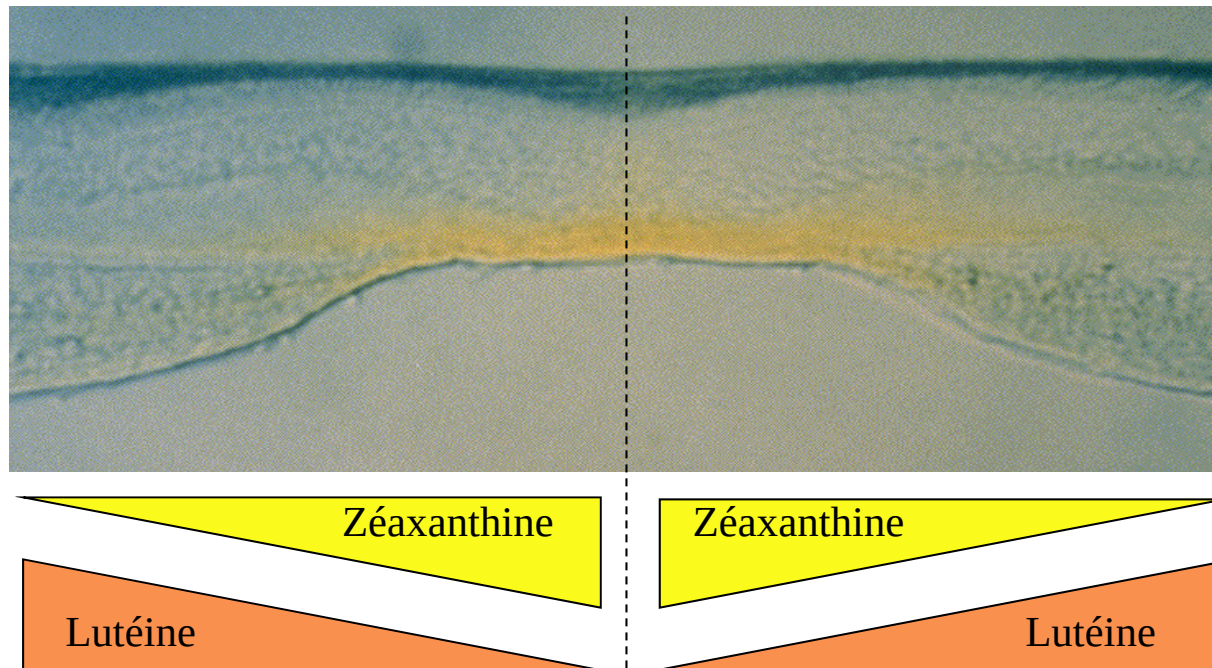
Mais uniquement une de ces
complications !

**VERS UN TRAITEMENT
« PHYSIOPATHOLOGIQUE » ?**

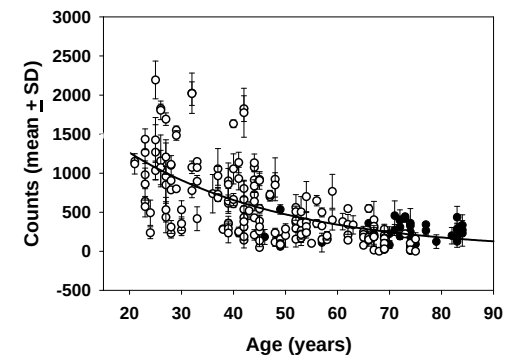
Facteurs de risque

- **Le principal facteur de risque est l'âge**
- Pathologie multifactorielle
 - Tabagisme
 - Rôle de la lumière : incertain
 - Alimentation
 - Hypertension artérielle

Perte de mécanismes de défense



- Filtres polarisants (*Filtration des rayons lumineux et la plupart de la lumière bleue et les rayons ultraviolets*)
- Amélioration de la fonction rétinienne (*Meilleure orientation spatiale des PRs, réduction du flou de l'image rétinienne comme résultat de l'aberration chromatique, réduction de luminance et amélioration de contraste*)
- Anti-oxydant ?



Facteurs de risque

- Le principal facteur de risque est l'âge
- Pathologie multifactorielle
 - Tabagisme
 - Rôle de la lumière : incertain
 - Alimentation
 - Hypertension artérielle
 - **Génétique ?**

2005 : Facteur H et DMLA



My NCBI
[\[Sign In\]](#) [\[Register\]](#)

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PMC Journals Books

Search PubMed for factor h and amd Go Clear

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display Summary Show 20 Sort by Send to

All: 5 Review: 0

Items 1 - 5 of 5

1: [Zarepari S, Branham KE, Li M, Shah S, Klein RJ, Ott J, Hoh J, Abecasis GR, Swaroop A.](#)

 Strong Association of the Y402H Variant in Complement Factor H at 1q32 with Susceptibility to Age-Related Macular Degeneration. Am J Hum Genet. 2005 Jul;77(1):149-53. Epub 2005 May 13. PMID: 15895326 [PubMed - in process]

Related Articles, Links

2: [Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LJ, Hageman JL, Stockman HA, Borchardt JD, Gehrs KM, Smith RJ, Silvestri G, Russell SR, Klaver CC, Barbazetto I, Chang S, Yannuzzi LA, Barile GR, Merriam JC, Smith RT, Olsh AK, Bergeron J, Zernant J, Merriam JE, Gold B, Dean M, Allikmets R.](#)

 From The Cover: A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 May 17;102(20):7227-32. Epub 2005 May 3. PMID: 15870199 [PubMed - in process]

Related Articles, Links

3: [Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, Sangiovanni JP, Mane SM, Mayne ST, Bracken MB, Ferris FL, Ott J, Barnstable C, Hoh J.](#)

 Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science. 2005 Apr 15;308(5720):385-9. Epub 2005 Mar 10. PMID: 15761122 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Related Articles, Links

4: [Edwards AO, Ritter R 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA.](#)

 Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. Science. 2005 Apr 15;308(5720):421-4. Epub 2005 Mar 10. PMID: 15761121 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Related Articles, Links

5: [Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, Spencer KL, Kwan SY, Noureddine M, Gilbert JR, Schetz-Boutaud N, Agarwal A, Postel EA, Pericak-Vance MA.](#)

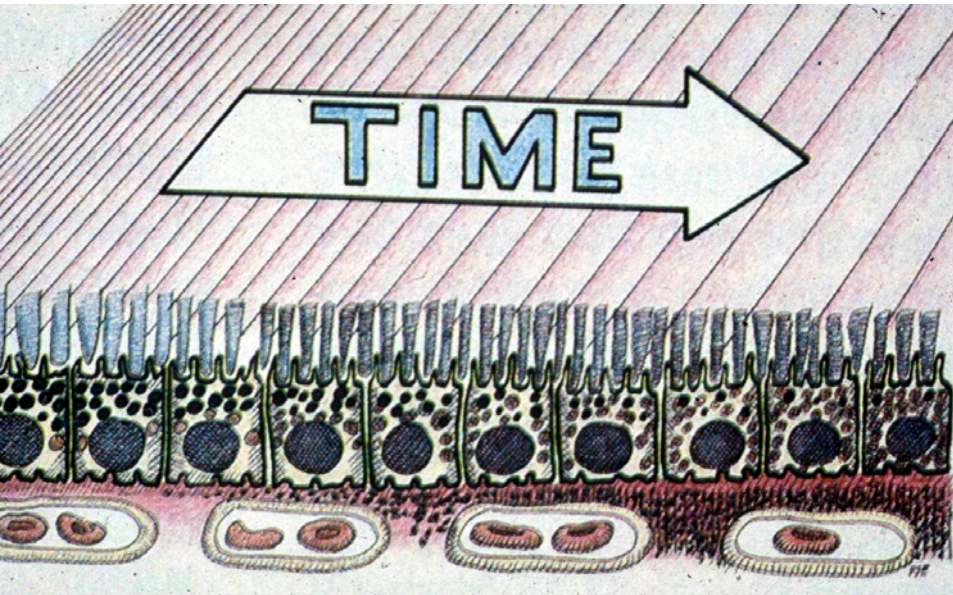
 Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. Science. 2005 Apr 15;308(5720):419-21. Epub 2005 Mar 10. PMID: 15761120 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Related Articles, Links

Display Summary Show 20 Sort by Send to

Dépôts

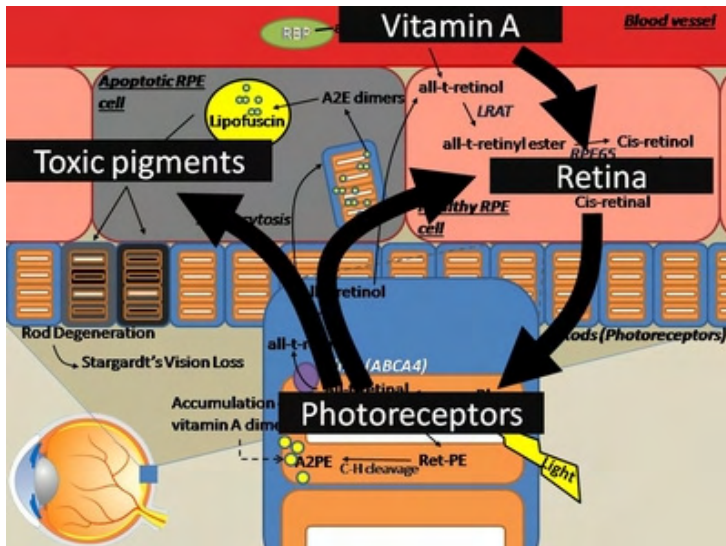
- Intracellulaire
 - Accumulation de **lipofuscine**
 - Reflet de l'activité de l'EP
 - Métabolique
 - Phagocytose
- Extracellulaire
 - **Drusen**
- Modifications de la membrane de Bruch



Retinal pigment epithelium

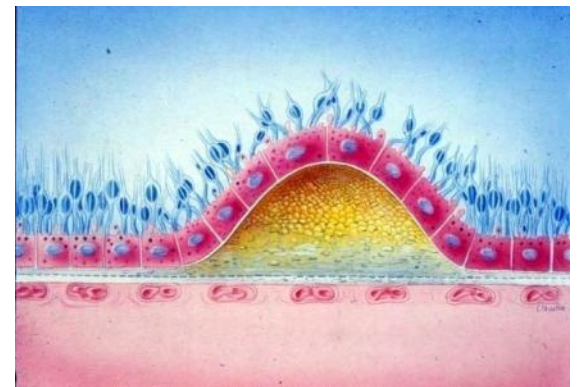


- Phagocytose des segments externes (lysosomes EP)
 - Riches en acides gras polyinsaturés et vitamine A
 - **Incomplète**
- Accumulation dans EP de Lipofuscine
 - Groupe hétérogène (lipides et protéines)
 - Chromophore A2E+++
- Exposition
 - Lumière visible (400–700 nm)
 - Oxygène (70 mm Hg)
- Génération de radicaux libres
 - Altérations des protéines cellulaires
 - Altération des lipides membranaires
- A2E induit apoptose des cellules de l'EP.



Drusen

- Dépôts extracellulaires anormaux
 - Entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire
- Constituants
 - communs avec dépôts observés dans
 - Athérosclérose
 - Glomérulonéphrite membranoproliférative type II
 - Maladie d'Alzheimer
 - Protéines amyloïdes
 - Apolipoprotein E
 - Vitronectin
 - Chaines légères d'Ig
 - Protéines du complément
 - A β -peptide (Alzheimer)



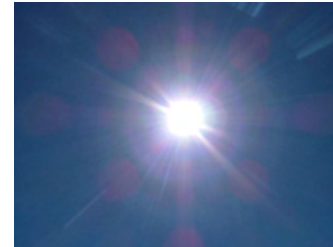
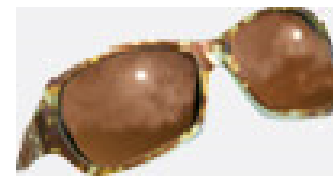
Théorie du stress oxydatif

- Rétine âgée = multiples conditions pour subir un ***stress oxydatif***
 - Exposition à la lumière / O₂
 - Perte des mécanismes de défense
 - Accumulation de lipofuscine / chromophore A2E
 - Apoptose des cellules de l'EP sous l'influence de la lumière -> dégénérescence des PR
 - Activation de la cascade du complément
 - Prédisposition génétique
 - Association éventuelle avec d'autres facteurs de risque
 - tabagisme

Quelle voie cibler ?

- Emergence de plusieurs stratégies :
 - **Prévenir des dommages oxydatifs**
 - **Suppression de l'inflammation**
 - complément
 - **Préserver les photorécepteurs et l'EP**
 - Neuroprotection
 - Interagir avec le cycle visuel

Conseils hygiéno-diététiques



AREDS



NIH Public Access Author Manuscript

Arch Ophthalmol. Author manuscript; available in PMC 2011 May 17.

Published in final edited form as:

Arch Ophthalmol. 2001 October ; 119(10): 1417–1436.

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:

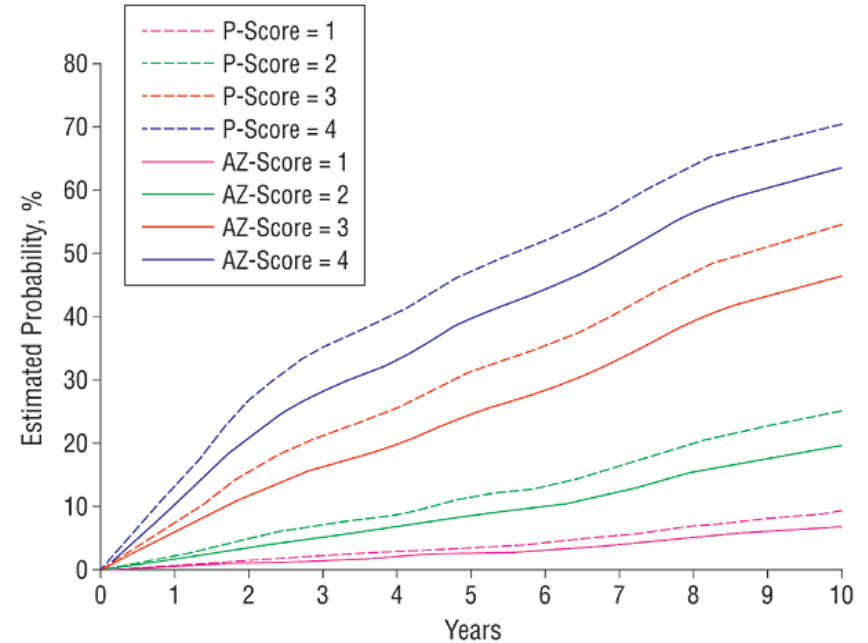
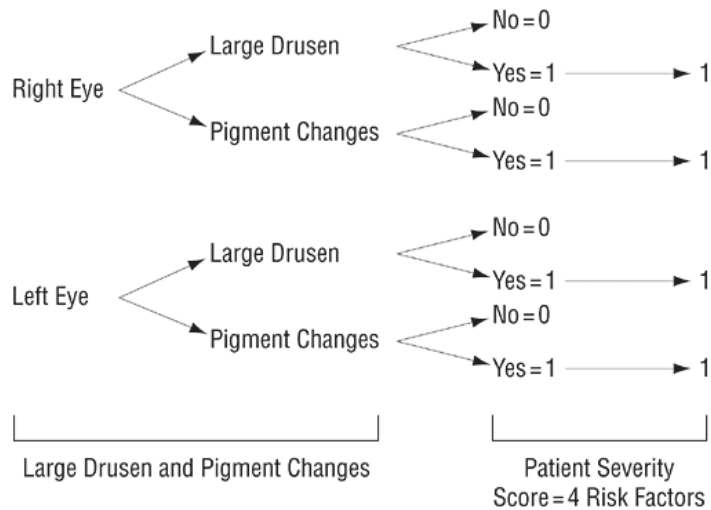
AREDS Report No. 8

Age-Related Eye Disease Study Research Group

A Simplified Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration

AREDS Report No. 18

*Age-Related Eye Disease Study Research Group**





Age-Related Eye Disease Study 2

The Lutein/Zeaxanthin and Omega-3 Supplementation Trial

- 4000 participants randomisés :
 - Lutéine : 10 mg + Zeaxanthine 2 mg
 - DHA : 350 mg + EPA 650 mg
 - Les deux
 - Placebo

± Seconde randomisation : formules « AREDS1 »

	Vit. C	Vit. E	β carot.	Zinc	Cuivre
1	500 mg	400 UI	15 mg	80 mg	2 mg
2			0	80 mg	
3			0	25 mg	
4			15 mg	25 mg	

OT-551 (Othera) [TOP]

- Prodrogue lipophile 4-cyclopropanoyloxy- 1-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine HCl
 - pénétration trans-cornéenne
 - Convertie en TEMPOL-H (TP-H)
 - **Anti-radicaux libres**
 - activation du facteur de transcription Nrf2
 - Autres propriétés :
 - Anti-inflammatoire
 - Anti-angiogénique
 - Neuro-protecteur
- Phase II « OMEGA »
 - Atrophie géographique

OT-551 (Othera) [TOP]

- Prodrogue lipophile 4-cyclopropanoyloxy- 1-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine HCl
 - pénétration trans-cornéenne
 - Convertie en TEMPOL-H (TP-H)
 - Anti-radicaux libres
 - activation du facteur de transcription Nrf2
 - Autres propriétés :
 - Anti-inflammatoire
 - Anti-angiogénique
 - Neuro-protecteur
- Phase II « OMEGA »
 - Atrophie géographique
 - ... arrêtée au bout de 18 mois (manque d'efficacité)

AL-8309B/Tandospirone (Alcon) [TOP]

- Agoniste sélectif de la sérotonine 1A
 - Sediel® : anxiolytique et antidépresseur
- Protecteur contre stress oxydatif
 - Voie de survie Mek/Erk
 - Induit une résistance accrue au stress oxydatif
 - Induit l'expression de protéines anti-apoptotiques
- Phase III « GATE »
 - Atrophie géographique
 - Recrutement terminé, en cours de suivi (24 mois)

LUTTER CONTRE L'INFLAMMATION

POT-4/Compstatin (Potentia) [gel intravit.]

- Liaison à la fraction C3 du complément
 - Bloque isomérisation en C3a et C3b
- Phase I [ASaP] terminée
 - Bonne tolérance

POT-4/Compstatin (Potentia) [gel intravit.]

- Liaison à la fraction C3 du complément
 - Bloque isomérisation en C3a et C3b
- Phase I [ASaP] terminée
 - Bonne tolérance
- A suivre...

Potentia Pharmaceuticals Enters into Licensing and Purchase Option Agreements with Alcon (October 2009)

-- Alcon takes over development of POT-4 as a treatment for patients with age-related macular degeneration

-- Deal provides path for Alcon to acquire Potentia

LOUISVILLE, Ky., Oct. 23 /PRNewswire/ -- Potentia Pharmaceuticals, a privately-held biotechnology company developing medicines for the treatment of age-related macular degeneration (AMD), announced today that it has entered into licensing and purchase option agreements with Alcon Research, Ltd., a wholly-owned subsidiary of Alcon, Inc. (NYSE: ACL). The agreements provide Alcon with a license to develop Potentia's leading drug candidate, POT-4, for the treatment of AMD. The agreements also provide for Alcon to acquire the shares of Potentia if specified development milestones are achieved and if Alcon elects to continue development of POT-4.

Autres inhibiteurs du complément

- Eculizumab [IV]
 - Anticorps monoclonal anti-C5
 - Soliris® : traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne
 - Phase II / DMLA atrophique « COMPLETE Study »
- Ophthotech's ARC-1905 [Intra-vitréen]
 - Aptamer anti-C5
 - Phase I x2 en cours
 - DMLA exsudative (+ ranibizumab)
 - DMLA atrophique
- FCFD4514S (Genentech/Roche) [Intra-vitréen]
 - Anticorps anti-facteur D
 - Phase Ia / atrophie géographique en cours

Autres inhibiteurs du complément

- Préclinique
 - Taligen Therapeutics
 - TT30 (analogue facteur H)
 - TA106 (anticorps anti-facteur B)
 - Jerini Ophthalmic JPE1375
 - Antagoniste du récepteur au C5a
 - Ophterion
 - Analogue facteur H

Anti-inflammatoires / Immuno-modulateurs

- Glatiramer acetate/Copaxone® [Sous-Cut]
 - SEP : Réduction de la fréquence des poussées

Current Eye Research, 33, 1011-1013, 2008
Copyright © Informa Healthcare USA, Inc.
ISSN: 0271-3683 print / 1460-2202 online
DOI: 10.1080/02713680802484637

informa
healthcare

Weekly Vaccination with Copaxone (Glatiramer Acetate) as a Potential Therapy for Dry Age-Related Macular Degeneration

Gennady Landa

Department of Ophthalmology,
Kaplan Medical Center, Rehovot,
Israel; and Retina Center,
Department of Ophthalmology,
New York Eye and Ear Infirmary,
New York, New York, USA

Oleg Butovsky

Department of Neurobiology,
Weizmann Institute of Science,
Rehovot, Israel; and Center for
Neurologic Diseases, Department of
Neurology, Brigham and Women's
Hospital, Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts, USA

Johai Shoshani

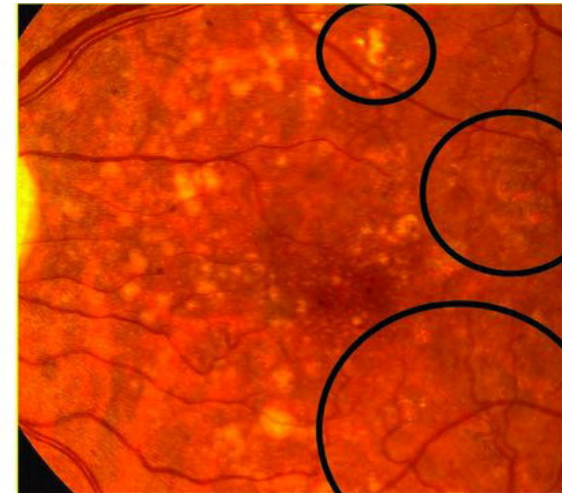
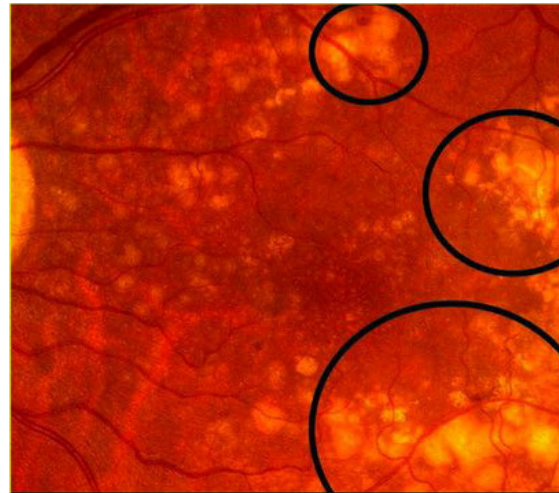
Department of Ophthalmology,
Kaplan Medical Center, Rehovot,
Israel

Michal Schwartz

Department of Neurobiology,
Weizmann Institute of Science,
Rehovot, Israel

Ayala Pollack

Department of Ophthalmology,
Kaplan Medical Center, Rehovot,
Israel



8 yeux/4 patients vs 4yeux/patients

Anti-inflammatoires / Immuno-modulateurs

- Glatiramer acetate/Copaxone® [Sous-Cut]
 - SEP : Réduction de la fréquence des poussées
- En cours (30 patients chacune) :
 - Phase I (The New York Eye & Ear Infirmary)
 - Phase II/III (Kaplan Medical Center)

Anti-inflammatoires / Immuno-modulateurs

- Sirolimus/Rapamycine [Sous-conj]
 - Macrolide immuno-suppresseur
 - Prévention rejet de greffe, cardiologie (stents)
 - Inhibiteur de m-TOR
 - Développé dans OMD et DMLA néovasculaire
 - Phase I/II dans DMLA atrophique (NEI) en cours

**Indépendamment des mécanismes de la DMLA,
tout traitement pouvant
préserver les photorécepteurs et l'EP
devrait pouvoir préserver la vision...**

Préserver les photorécepteurs

INTERFERER AVEC LE CYCLE VISUEL

Fenretinide (Sirion Therapeutics) [PO]

- N-(4-hydroxyphenyl) retinamide
 - Retinoïde synthétique
 - Liaison aux retinol-binding protein
 - Empêche l'accumulation et l'absorption du retinol par l'EP
 - Régulation négative du métabolisme des photorécepteurs
 - Diminution de 60% de l'accumulation de A2E
- Phase II
 - Bien toléré (300 ou 100mg / jour)
 - Diminution de l'augmentation des plages d'atrophie
 - 22.7% vs 41.6%
 - Ce d'autant que les lésions initiales sont de petites taille

ACU-4429 (Acucela) [PO]

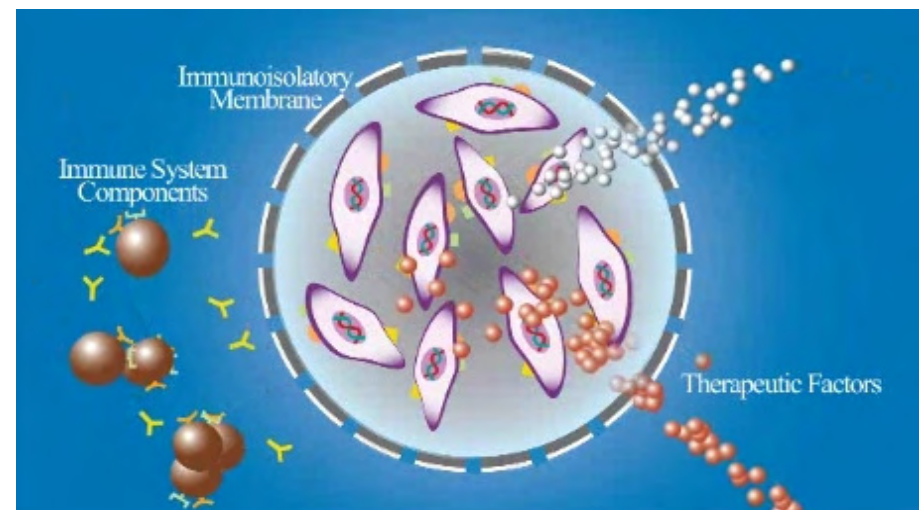
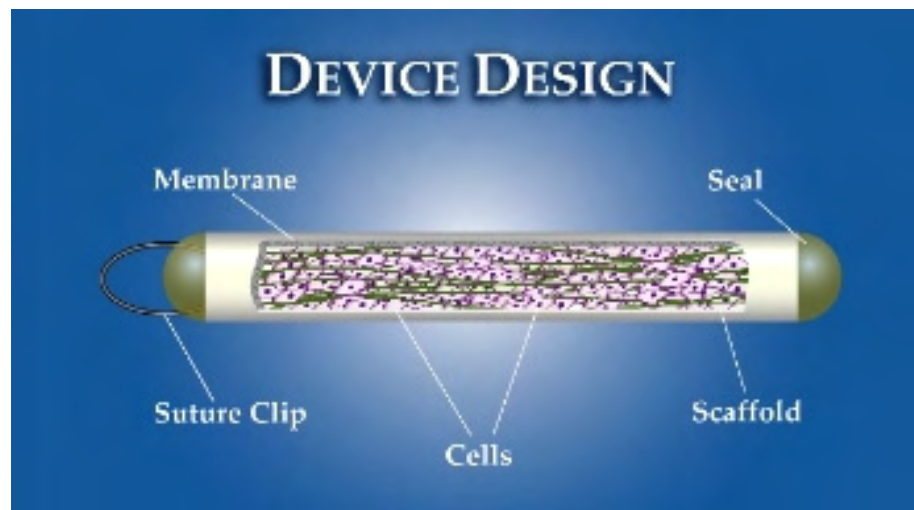
- Molécule non rétinoïde
 - **Modulateur de RPE 65**
 - Ralentissement conversion all-transretinol -> 11-cis-retinal
 - Ralentissement du cycle visuel dans les photorécepteurs
 - Diminution de l'accumulation de A2E
- Phase 1
 - Bien toléré
- Phase II en cours
 - 84 patients, atrophie géographique

Préserver les photorécepteurs

NEUROPROTECTION

« Ciliary Neurotrophic Factor » (CNTF)

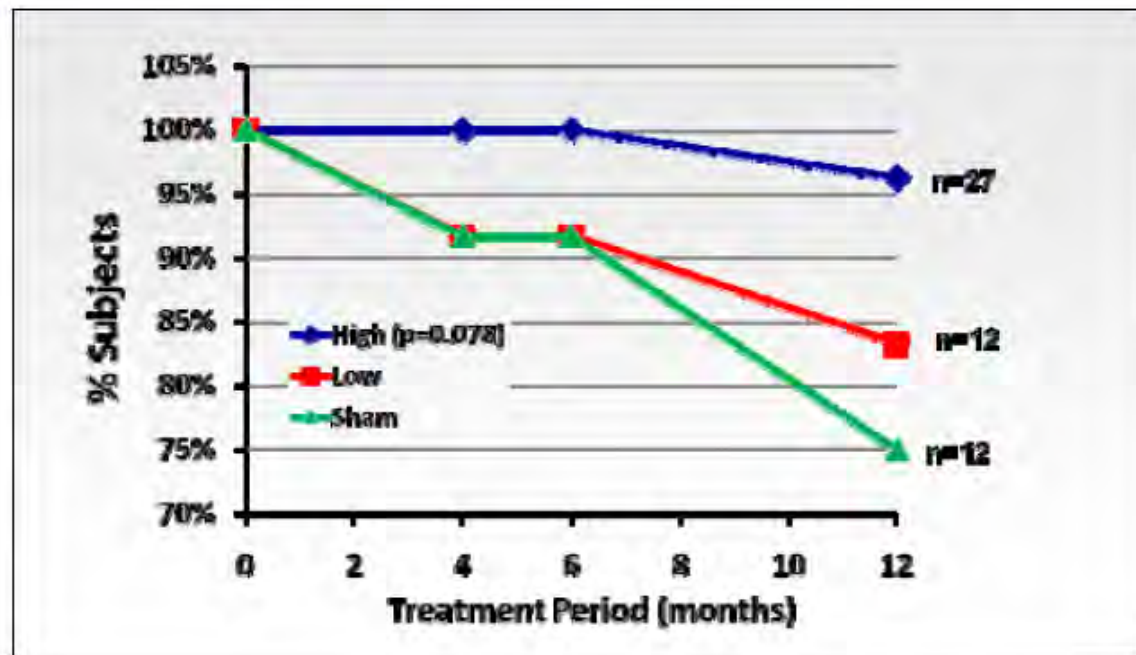
- Facteur neurotrophique
- Dispositif à libération prolongée
 - 1 an au moins



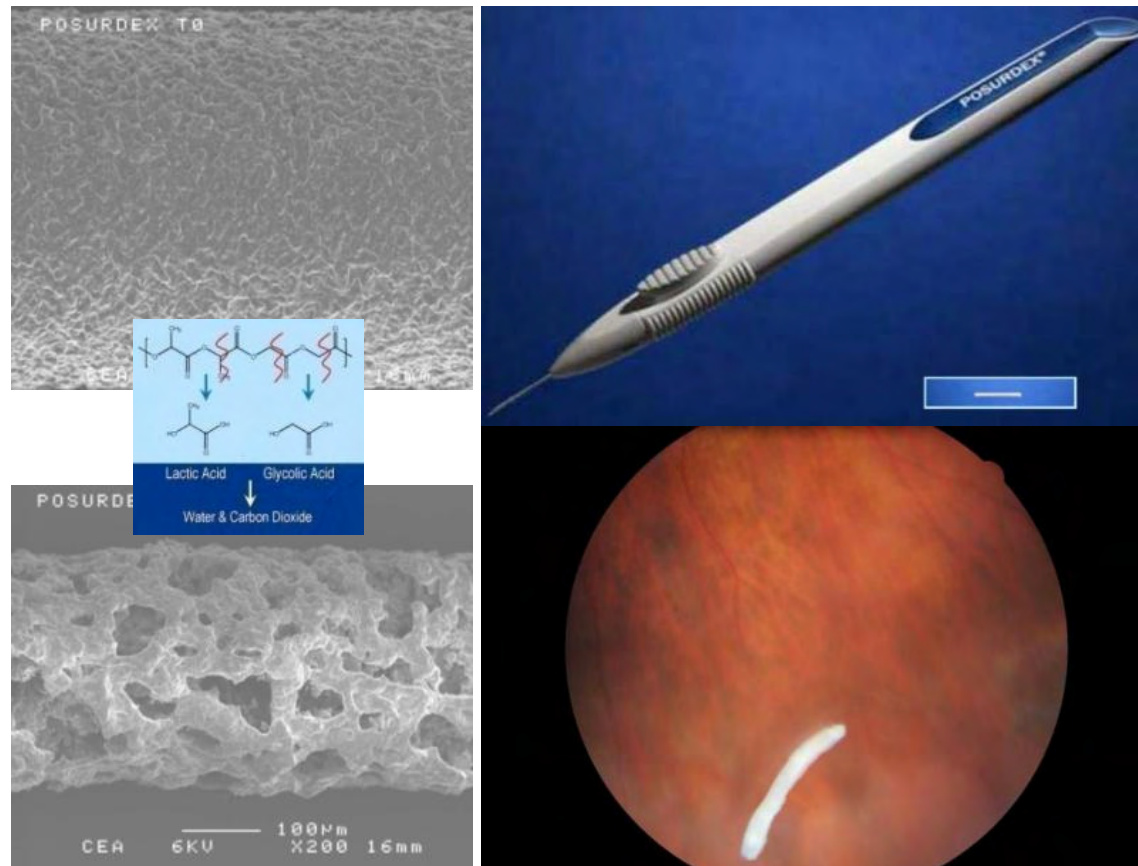
NT-501

- Phase II
 - randomisée, double-insu, contrôlée (inj. simulée)
 - 51 patients (2 doses)

Subjects Losing Less Than 15 letters From Baseline Over 12 Months



Brimonidine (implant intra-vitréen)



- Ph II
- 95 patients, atrophie géographique

CONCLUSION

- Nombreuses nouvelles voies...
 - Plusieurs années de développement nécessaires

- Nombreuses nouvelles voies...
 - Plusieurs années de développement nécessaires
- Au stade de lésion centrale
 - Régénération ?
 - Cellules souches

OPEN ACCESS Freely available online



Protective Effects of Human iPS-Derived Retinal Pigment Epithelium Cell Transplantation in the Retinal Dystrophic Rat

Amanda-Jayne Carr^{1,2*}, Anthony A. Vugler^{1,3}, Sherry T. Hikita^{2,3}, Jean M. Lawrence^{1,3}, Carlos Gias¹, Li Li Chen¹, David E. Buchholz², Ahmad Ahmado¹, Ma'ayan Semo¹, Matthew J. K. Smart¹, Shazeen Hasan¹, Lyndon da Cruz⁴, Lincoln V. Johnson^{2,3}, Dennis O. Clegg^{2,3}, Pete J. Coffey¹

1 Department of Ocular Biology and Therapeutics, Institute of Ophthalmology, University College London, London, United Kingdom, **2** Center for Stem Cell Biology and Engineering, Department of Molecular, Cellular and Developmental Biology, University of California Santa Barbara, Santa Barbara, California, United States of America, **3** Center for the Study of Macular Degeneration, University of California Santa Barbara, Santa Barbara, California, United States of America, **4** Department of Vitreoretinal Surgery, Moorfields Eye Hospital, London, United Kingdom

Abstract

Transformation of somatic cells with a set of embryonic transcription factors produces cells with the pluripotent properties of embryonic stem cells (ESCs). These induced pluripotent stem (iPS) cells have the potential to differentiate into any cell type, making them a potential source from which to produce cells as a therapeutic platform for the treatment of a wide range of diseases. In many forms of human retinal disease, including age-related macular degeneration (AMD), the underlying pathogenesis resides within the support cells of the retina, the retinal pigment epithelium (RPE). As a monolayer of cells critical to photoreceptor function and survival, the RPE is an ideally accessible target for cellular therapy. Here we report the differentiation of human iPS cells into RPE. We found that differentiated iPS-RPE cells were morphologically similar to, and expressed numerous markers of developing and mature RPE cells. iPS-RPE are capable of phagocytosing photoreceptor material, *in vitro* and *in vivo* following transplantation into the Royal College of Surgeons (RCS) dystrophic rat. Our results demonstrate that iPS cells can be differentiated into functional iPS-RPE and that transplantation of these cells can facilitate the short-term maintenance of photoreceptors through phagocytosis of photoreceptor outer segments. Long-term visual function is maintained in this model of retinal disease even though the xenografted cells are eventually lost, suggesting a secondary protective host cellular response. These findings have identified an alternative source of replacement tissue for use in human retinal cellular therapies, and provide a new *in vitro* cellular model system in which to study RPE diseases affecting human patients.

Citation: Carr A-J, Vugler AA, Hikita ST, Lawrence JM, Gias C, et al. (2009) Protective Effects of Human iPS-Derived Retinal Pigment Epithelium Cell Transplantation in the Retinal Dystrophic Rat. PLoS ONE 4(12): e8152. doi:10.1371/journal.pone.0008152

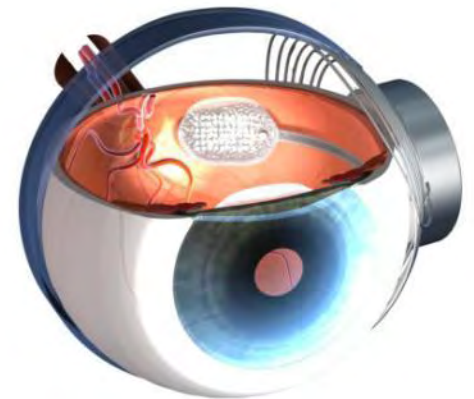
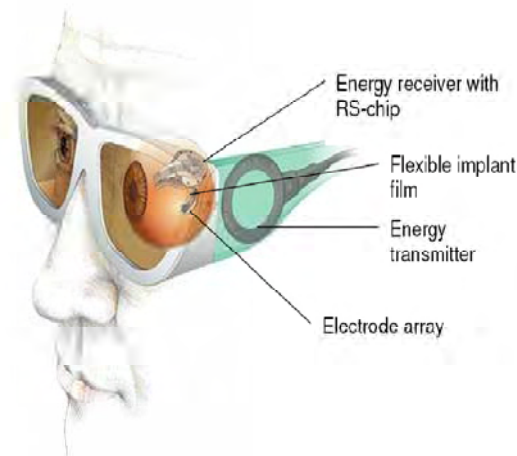
Editor: Karl-Wilhelm Koch, University of Oldenburg, Germany

Received: September 2, 2009; **Accepted:** November 6, 2009; **Published:** December 3, 2009

- Nombreuses nouvelles voies...
 - Plusieurs années de développement nécessaires
- Au stade de lésion centrale
 - Régénération ?
 - Suppléance et rééducation
 - Réalité augmentée



- Nombreuses nouvelles voies...
 - Plusieurs années de développement nécessaires
- Au stade de lésion centrale
 - Régénération ?
 - Suppléance et rééducation
 - Rétine artificielle



MERCI

 girmens@quinze-vingts.fr  [jfgirmens](#)
 jfg@cicoph.org  [@jfg](#)