

# Futures molécules et avenir de la thérapie cellulaire

## Upcoming drugs and the future of cellular therapy

V. Capuano (Service d'ophtalmologie, hôpital intercommunal de Créteil)

✓ **Mots-clés.** Dégénérescence maculaire liée à l'âge atrophique • Atrophie géographique • Traitement.

✓ **Keywords.** Age-related macular degeneration dry • Geographic atrophy • Treatment.

**L** objectif de cet article est de faire le point sur les traitements à venir de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) atrophique. Dans les prochaines années, les résultats de nombreuses études seront disponibles qui (on l'espère) pourront permettre le traitement de nos patients.

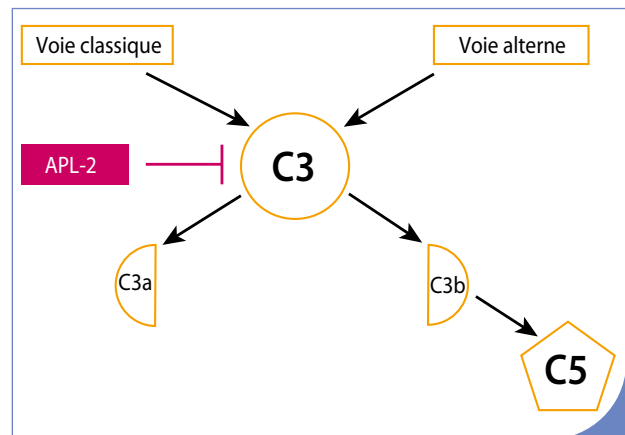
La forme atrophique de la DMLA est caractérisée par la disparition de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs entraînant une perte de sensibilité lumineuse (scotome). Néanmoins, l'atrophie maculaire n'est pas spécifique à la DMLA atrophique.

La plupart des pathologies chorioretiniennes peuvent donner un tableau clinique d'atrophie maculaire, y compris une DMLA de type exsudatif qui s'est atrophiée (le rôle atrophiant des anti-VEGF est encore débattu). Lorsque l'atrophie maculaire est étendue (quelle qu'en soit la cause), le terme d'"atrophie géographique" est utilisé ; pourtant, atrophie géographique n'est pas toujours synonyme de DMLA atrophique.

En juillet 2018, aucun médicament n'est disponible pour le traitement de la DMLA atrophique, et l'objectif de cet article est donc de faire le point sur les traitements à venir.

### Méthode

Afin d'avoir une vision globale des molécules actuellement en cours d'expérimentation, l'auteur a saisi les mots "geographic atrophy" dans la barre de recherche "condition or disease" sur le site <https://clinicaltrials.gov>. Il s'agit d'une database de toutes les études cliniques sponsorisées ou publiques menées dans le monde.



**Figure.** Déclenchement de la réponse inflammatoire : rôle d'APL-2 (Apellis Pharmaceuticals) [inhibiteur de la voie du complément (C3)] dans le traitement de la DMLA atrophique. L'injection mensuelle par voie intravitréenne d'APL-2 a démontré le ralentissement de la progression de l'atrophie chez 84 patients versus le placebo (n = 80) dans une étude de phase II. Pour l'étude de phase III (qui n'a pas encore commencé), il est attendu 600 participants dans une vingtaine de centres en Europe et aux États-Unis (l'hôpital intercommunal de Créteil fait partie des centres participants).

### Résultats

Au 21 juillet 2018, 96 études sur le traitement de la DMLA atrophique sont enregistrées. Onze sont classées comme "terminées", 12 comme "inconnues et suspendues" ; 32 sont actives en "phase de recrutement ou seront en phase de recrutement dans le futur proche", dont 5 sont des études observationnelles, parmi lesquelles 1 étude évalue l'atrophie dans la forme exsudative. Le [tableau](#) résume les données disponibles sur les 41 études restantes.

### Discussion

Plusieurs cibles thérapeutiques potentielles (prévenir le stress oxydatif, agir sur le métabolisme lipidique, réguler l'inflammation) sont en cours d'essais cliniques.



**Tableau.** Résumé des essais cliniques pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge de type atrophique (source *clinicaltrials.gov* – juillet 2018).

Molécule	Mécanisme d'action	Voie d'administration	Laboratoire	Phase d'essai clinique	Nom de l'étude/ clinicaltrials.gov identification	Date de fin d'étude (estimée)
AAVCGsCD59	Thérapie génétique (régulation expression du facteur C59 du complément)	Intravitréenne	Hemera Biosciences	I	NCT03144999	12/2019
Acide alpha-lipoïque	Antioxydant	Orale (capsules)	University of Pennsylvania	I/II	NCT02613572	03/2019
ALPHA MSH	Anti-inflammatoire	Intraoculaire (chambre antérieure)	Duke University	N/A	NCT03451578	08/2020
APL-2 (figure)	Inhibiteur de C3	Intravitréenne	Apellis Pharmaceuticals	III	NCT03525600 NCT03525613	05/2020
ARC1905 (Zimura®)	Anti-inflammatoire Inhibiteur de C5	Intravitréenne	Ophthotech Corporation	II/III	NCT02686658	09/2019
Brimonidine	Neuroprotection Alpha-2 agoniste	Implant intravitréen	Allergan	II	BEACON NCT02087085	09/2018
Cellules staminales	Intrarétinien	Plusieurs	MD Stem Cells	N/A	NCT01920867 NCT03011541	08/2018
CD 34+ stem cells	Cellules staminales	Transplantation subrétinienne	University of California, Davis	I	NCT01736059	02/2019
CNTO 2476	Cellules de dérivation du cordon ombilical	Transplantation subrétinienne	Janssen Research & Development, LLC	II	Prelude NCT02659098	12/2018
CPCB-RPE1	Cellules embryonnaires	Implantation sous-rétinienne	Regenerative Patch Technologies, LLC	I/II	NCT02590692	09/2018
Doxycycline (Oracea®)	Anti-inflammatoire	Orale (capsules)	MEDARVA Foundation	II/III	NCT01782989	07/2018
IONIS-FB-Lrx	Anti-inflammatoire Diminution de production du facteur B	Intradermique	Ionis Pharmaceuticals, Inc.	II	NCT03446144	01/2020
L-dopa	Agoniste de la dopamine	Orale (capsules)	Snyder, Robert W., M.D., Ph.D.	II	NCT03451500	12/2019
MA-09 hrPE	Cellules embryonnaires	Transplantation subrétinienne	Astellas Institute for Regenerative Medicine	I/III	NCT02463344	12/2019
Metformine	Antioxydant capable de diminuer la progression du dommage de l'ADN	Orale (capsules)	University of California, San Francisco	II	METforMIN NCT02684578	04/2019
Minocycline	Inhibiteur des cellules de la microglie	Orale (capsules)	National Eye Institute (NEI)	II	NCT02564978	07/2020
Nova Oculus™	Stimulation électrique	Transpalpébrale	DuBois Vision Clinic	N/A	NCT02540148	04/2019
Omega-3	Composition des membranes cellulaires	Orale (capsules)	Ophthalmos Research and Education Institute	N/A	NCT03297515	12/2018
OpRegen®	Cellules embryonnaires	Implantation sous-rétinienne	Cell Cure Neurosciences Ltd.	II/III	NCT02286089	12/2018
Prothèse rétinienne	Prothèses rétinienne photovoltaïques	Intraoculaire	Pixium Vision SA	N/A	NCT03392324 NCT03333954	04/2020
RO7171009	Inconnu	Intravitréenne	Roche/Genentech	I	NCT03295877	10/2018
Laser	Laser sous soglie	Laser	Ospedale San Raffaele (Italie)	N/A	NCT02800356	08/2018

En l'état actuel, la voie la plus prometteuse est celle du contrôle de l'inflammation, en particulier la régulation de la voie du complément par les injections intravitréennes. D'autres voies, comme la voie intradermique ou la voie orale, sont également en discussion. Le parcours d'un médicament entre les phases de recherche et la distribution en pharmacie est long et difficile : même pour les molécules qui ont donné de bons

résultats à la fin de la phase III, il faut attendre des années avant de les retrouver en pharmacie. ■■

V. Capuano déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Pour en savoir plus

- <https://clinicaltrials.gov>
- [Creteilophthalmo.fr](http://Creteilophthalmo.fr)