

# Ophthalmologie

## La dégénérescence maculaire liée à l'âge et la voie du complément: où en est-on en 2017?

Pr FRANCINE BEHAR-COHEN<sup>a,b</sup>

Rev Med Suisse 2018; 14: 64-9

La DMLA est la première cause de cécité chez les individus de plus de 50 ans dans les pays industrialisés. Les anti-VEGF injectés dans l'œil de façon répétée ont modifié significativement le pronostic spontanément défavorable de la DMLA humide. Pour la DMLA sèche, qui représente plus de 50% des cas, aucun traitement n'existe. Depuis plus de quinze ans, une activation non régulée de la voie alterne du complément a été associée à la DMLA, identifiant ainsi une cible potentielle de régulation. Pourtant, toutes les tentatives se sont avérées inefficaces. L'année 2017 a connu un échec supplémentaire du lampalizumab qui avait suscité beaucoup d'espoir après une phase 2 concluante. Pourquoi ces traitements échouent-ils? Quel est le rôle du complément dans la DMLA? Cette voie est-elle sans issue? Cet article tente de faire le point sur la question.

### AMD and complement pathway in 2017

*AMD is the major cause of visual loss in individuals older than 50 in the western countries. Whilst tremendous progress has been made by the intraocular repeated injections of anti-VEGFs in wet AMD, no treatment is recognized to prevent progression of dry AMD, which represents more than 50% of the cases. Interestingly, an over activation of the complement alternative pathway has been associated to both forms of AMD. But, several clinical studies have failed to demonstrate any efficacy of molecules blocking the complement pathway at various stage of its activation. In 2017, another failure was reported with lampalizumab after this drug succeeded in phase 2. Why such failure? What is the exact role of complement in AMD pathogenesis? Is complement regulation a hopeless pathway to follow in AMD? This article summarizes knowledge in the field.*

### INTRODUCTION

Depuis 2005, après la publication de plusieurs études démontrant l'existence de facteurs génétiques dans la voie du complément, fortement associés à la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), les recherches se sont intensifiées pour comprendre quelle fonction le complément exerce dans la physiopathologie rétinienne. Plusieurs études cliniques ont tenté d'apporter, par voie systémique ou locale, des régulateurs de l'activation de la voie du complément pour traiter et/ou éviter la progression de la DMLA. A ce jour, ces études n'ont pas permis de développer un médicament, en particu-

lier pour les DMLA atrophiques. Comprendre pourquoi est un moyen de progresser vers de nouvelles options thérapeutiques mieux ciblées.

### DMLA: PRÉVALENCE ET TRAITEMENTS ACTUELS

La DMLA est la première cause de cécité sociale chez les individus de plus de 50 ans dans les pays industrialisés. Le terme «cécité sociale» qualifie une perte de la vision centrale conduisant à une incapacité à reconnaître les visages et à lire, mais une préservation de la vision périphérique et donc de l'autonomie ambulatoire. La DMLA affecte 10% de la population de plus de 65 ans et 25% de celle de plus de 75 ans, ce qui représente plus de 65 millions d'individus dans le monde. Ces chiffres pourraient doubler dans les dix prochaines années.<sup>1</sup> Dans sa forme débutante, la maculopathie liée à l'âge (MLA) est asymptomatique et détectée par la présence de drusens à l'examen du fond d'œil, visibles sous la forme de dépôts jaunâtres sous la rétine et de modifications pigmentaires (hyper ou hypopigmentations des couches profondes) (figure 1). La prévalence de la MLA est estimée selon les études à 3,1% entre 40 et 49 ans, 7,1% avant 54 ans et jusqu'à 15,4% entre 40 et 49 ans.<sup>2</sup> Cette maculopathie peut évoluer vers l'atrophie (aussi appelée DMLA sèche ou atrophie géographique) ou vers la formation de néovaisseaux choroïdiens (forme humide). La forme sèche évolue lentement, sur plusieurs années, alors que la forme humide évolue rapidement avec des symptômes bruyants tels que des métamorphopsies (déformations des lignes droites) et une baisse brutale de la vision centrale (scotome, plus marquée en cas d'hémorragie), dus à un œdème maculaire par exsudation des néovaisseaux. La prévalence des formes avancées de la DMLA est de 4,8% après 65 ans et de 12,2% après 80 ans au Royaume-Uni.<sup>3</sup> En Europe, une méta-analyse rapporte une prévalence des formes avancées de 1,4% à 70 ans, 5,6% à 80 ans et atteignant 20% à 90 ans.<sup>4</sup> La prévalence de la forme exsudative est légèrement plus élevée chez les femmes.<sup>4</sup>

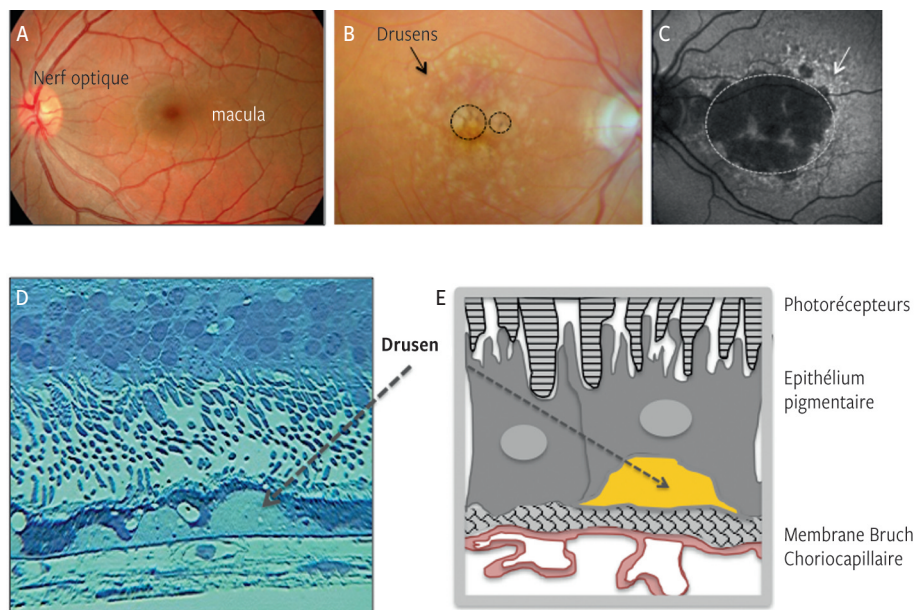
A ce jour, seule la forme humide, exsudative, est accessible à un traitement. En effet, depuis 2004, différents types de molécules neutralisant les effets du VEGF ont été développés et sont approuvés et commercialisés pour l'administration intraoculaire. Plus de douze études cliniques randomisées, incluant 5496 participants atteints de DMLA exsudatives, confirment que la neutralisation du VEGF par des protéines thérapeutiques intraoculaires change l'évolution naturelle de la maladie, réduisant non seulement le nombre de patients perdant plus de trois lignes d'acuité visuelle, mais augmentant égale-

<sup>a</sup> Université de Lausanne, 1011 Lausanne, <sup>b</sup> INSERM UMR 1138, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Centre de recherche des Cordeliers, 75252 Paris cedex 05, France  
francine.behar@gmail.com

FIG 1

## Forme précoce et tardive de la DMLA

A: Rétinophotographie d'un fond d'œil normal ; B: Rétinophotographie d'un fond d'œil avec des drusens (flèche) et des zones hyperpigmentées (anneaux) ; C: Rétinophotographie en autofluorescence permettant de visualiser la zone d'atrophie d'un patient présentant une DMLA sèche avancée (anneau blanc), entourée d'une zone d'hyper-autofluorescence (flèches) qui est le front de progression de l'atrophie ; D: Microphotographie d'une rétine humaine en coupe semi-fine, montrant des drusens (flèche) ; E: Représentation de la rétine et d'un drusen.



ment ceux qui gagnent plus de trois lignes.<sup>5</sup> Cette remarquable efficacité est obtenue au prix d'injections intraoculaires fréquemment répétées et difficilement réalisables en dehors d'études cliniques et pendant plusieurs années, conduisant à des résultats moins optimistes en vie réelle sur le long cours.<sup>6,7</sup> De multiples stratégies destinées à réduire le besoin de ré-injections sont testées; elles visent à modifier chimiquement les molécules et à déterminer le système optimal permettant la libération prolongée intraoculaire d'anti-VEGF,<sup>8,9</sup> incluant des stratégies de thérapie génique virale ou non virale.<sup>10</sup> Mais des études suggèrent que la neutralisation du VEGF intra-oculaire pourrait exposer à long terme à une augmentation de l'atrophie.<sup>11</sup>

Les anti-VEGF ont changé le pronostic de la DMLA exsudative et ouvert la voie des injections intraoculaires en routine. Mais, le VEGF n'est pas l'unique cible moléculaire dans la DMLA exsudative, ouvrant le champ du possible à d'autres voies thérapeutiques, en particulier celles permettant de réduire de façon stable les vaisseaux anormaux sans altérer la vascularisation physiologique. Pour prévenir ou retarder l'évolution de la DMLA sèche, qui représente la moitié des cas, aucun traitement n'a, à ce jour, démontré son efficacité.

## VOIE DU COMPLÉMENT ET DMLA

Le système du complément est composé de plus de 30 protéines qui s'activent en cascade pour aboutir in fine à l'élimination de cellules apoptotiques et de pathogènes.<sup>12</sup> Le complément peut être activé par trois voies: la voie classique, la voie des lectines et la voie alterne. Les trois induisent la conversion de C3 en C3b, formant la C3 convertase puis la

formation de C3a et C5a, des anaphylatoxines, et du complexe C5b-9 ou complexe d'attaque membranaire (CAM), pore cellulaire capable de lyser des pathogènes et de réguler de multiples fonctions des cellules nucléées (figure 2).<sup>13</sup>

La voie classique est activée par des IgM, IgG et la CRP (protéine C-réactive) et la voie des lectines par l'interaction de ces dernières avec des motifs glucidiques des membranes bactériennes. En revanche, la voie alterne est amorcée par l'hydrolyse spontanée d'un lien thioester dans le C3 pour former C3(H<sub>2</sub>O) dont l'interaction avec le facteur B (FB) change sa conformation et permet au facteur D (FD) de le cliver formant un complexe avec C3 qui acquiert une activité C3 convertase, laquelle forme plus de C3b qui se lie au FB et crée une boucle d'amplification du système. La voie alterne amplifie ainsi les autres voies par auto-activation en phase fluide et serait responsable de 80 à 90% de la formation de C5a et du CAM après activation des autres voies.<sup>14,15</sup>

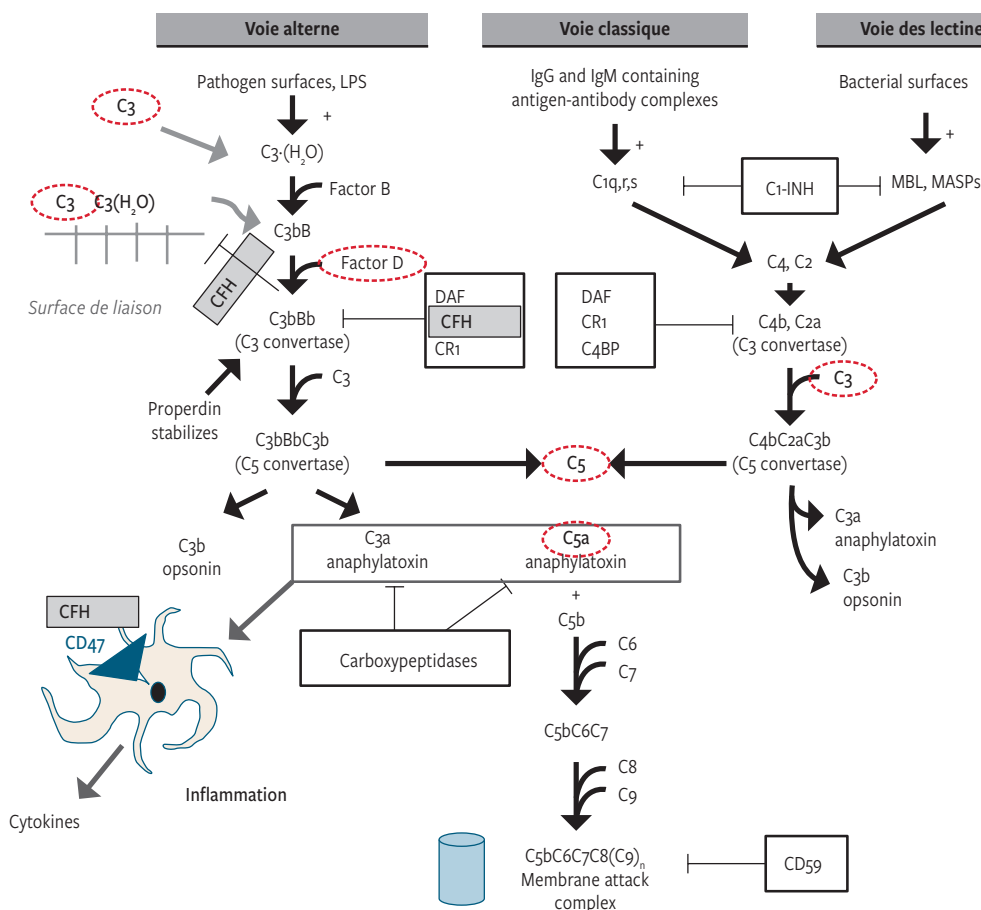
## Complément Facteur H (CFH)

Afin de limiter cette auto-activation du complément, la voie alterne est finement contrôlée par le facteur H, protéine de 155 KD (kilodaltons) très abondante dans le sérum, formée de 20 modules, aussi appelés protéines de contrôle du complément ou CPP. Les différents CPP agissent sur différentes fractions du complément et à différents niveaux d'activation, assurant une régulation complexe de l'activation du complément, non seulement en phase fluide mais également quand les protéines du complément sont liées à la matrice extracellulaire ou sur les membranes cellulaires (figure 2). Les CPP 6, 7 et 19-20 sont alors requis, car ils se lient aux polyanions comme les héparanes sulfate protéoglycanes.<sup>16,17</sup>

FIG 2

## Voie du complément

Les molécules qui ont fait l'objet de régulation par des médicaments testés pour la DMLA sont entourées par une ligne rouge pointillée.



## Liens entre la voie alterne du complément et la DMLA

Dès les années 2000, deux types de travaux contribuent à établir un lien entre la cascade du complément et la pathogénie de la DMLA. D'une part, des protéines du complément sont identifiées dans des yeux post mortem de patients atteints de DMLA.<sup>18</sup> D'autre part, en 2005, deux études génétiques paraissent dans la revue *Science*, démontrant par des techniques pangénomiques qu'un variant polymorphique dans le gène codant CFH confère une forte susceptibilité pour les deux formes de DMLA.<sup>19-21</sup> D'autres études ont confirmé cette association dans diverses populations, mais pas dans la population asiatique. Plus spécifiquement, une mutation de T en C sur l'exon 9 du CFH, résultant en un échange de tyrosine (Y) à la place d'une histidine (H) en position 402 située dans le CCP7 du CFH, est un facteur de susceptibilité fort pour la DMLA avec des odds ratio de 2 à 3 chez les individus hétérozygotes et de 5-6 chez les individus homozygotes.<sup>22</sup> D'autres variants dans des protéines impliquées dans la voie du complément ont ensuite été associés à la DMLA renforçant cette hypothèse (C3, FB, FI).<sup>23,24</sup> Il faut souligner que d'autres variants génétiques de susceptibilité, dans des gènes codant des protéines indépendantes de la voie du complément, sont aussi associés à certaines formes de DMLA et pourraient jouer un effet synergique avec le complément, en particulier les gènes *HTRA1* et *ARMS2*.<sup>23</sup>

## Mécanismes possibles d'action de la voie du complément dans la DMLA

Il est important de noter que le CFH oculaire ne provient pas uniquement du foie, mais qu'il est produit localement par les cellules oculaires, suggérant un rôle local spécifique important.<sup>25,26</sup> Bien que le risque génétique soit établi, les conséquences fonctionnelles exactes du variant Y402H et plus généralement de l'activation de la voie alterne du complément sur la pathogénie de la DMLA restent imparfaitement comprises.

De nombreuses études ont tenté d'établir un lien entre le CFH, l'activation de la voie alterne du complément et la DMLA en utilisant des modèles animaux murins, modèles imparfaits par nature puisque les rongeurs ne possèdent pas de macula. Dans des modèles de DMLA exsudative, où la néovascularisation choroïdienne est induite par rupture de la membrane de Bruch par un laser, l'inhibition de l'activité du CFH par transgénèse ou pharmacologiquement,<sup>27,28</sup> ou par la production locale de facteur B<sup>29</sup> accroît la formation du CAM, la production de C5a et la néovascularisation. À l'inverse, l'inhibition de la voie alterne réduit la néovascularisation.<sup>30</sup> Ces expériences mettent en évidence un lien de causalité entre l'activation de la voie alterne et la formation de néo-

vaisseaux dans les modèles murins sans établir les mécanismes moléculaires. Les animaux invalidés pour le CFH présentent avec l'âge une réduction des photorécepteurs, des altérations de l'activité rétinienne et des anomalies des cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine qui récapitulent de façon incomplète la pathologie de la DMLA.<sup>31</sup> D'autres modifications génétiques permettant de produire des animaux qui expriment la forme mutée du CFH chez la souris, induisent des modifications phénotypiques de l'épithélium compatibles avec celles observées au cours de la DMLA.<sup>32</sup> Par ailleurs, le CFH protège de la dégénérescence rétinienne induite par des stress oxydatifs divers et en particulier la fumée de cigarette, facteur de risque reconnu de DMLA.<sup>33-35</sup>

La mutation Y402H touche le domaine 7 qui n'est pas impliqué directement dans la régulation de l'activité de la C3-convertase en phase fluide, ce que confirment la plupart des études qui ne trouvent pas d'hyperactivation de la voie du complément systémique chez les patients présentant la variante CFH Y402H. Par contre, le domaine 7 est associé à la liaison du CFH aux protéoglycane et donc aux membranes basales, pouvant expliquer une réduction du contenu en CFH dans la membrane de Bruch chez les patients avec une DMLA, porteurs du variant Y402H,<sup>36</sup> associée à une augmentation de dépôt de CAM dans les cellules endothéliales de la chorio-capillaire et une réduction de l'épaisseur de la choroïde (figure 3).<sup>37</sup> Mais il est peu probable que le CAM induise une lyse directe des cellules endothéliales résidentes et il pourrait être un marqueur indirect d'une autre conséquence délétère de la réduction du CFH fonctionnel. Le CFH possède en effet d'autres activités, non liées directement à la régulation du complément comme le blocage des effets pro-inflammatoires et oxydants de la malondialdéhyde (MDA), un produit de peroxydation lipidique retrouvé en abondance dans les drusens<sup>38</sup> et des effets anti-inflammatoires quand il se lie à des fragments monomériques de CRP.<sup>39</sup> Dans des yeux post mortem de sujets atteints de DMLA, une augmentation de C5a et de cytokines impliquées dans l'inflammasome a été associée au CFH Y402H<sup>40</sup> confirmant que ce variant prédispose à une inflammation locale. Mais le CFH pourrait aussi inhiber

l'apoptose des macrophages activés au cours de la DMLA par sa liaison avec le CD47 exprimé à la surface de ces cellules et réguler négativement l'angiogenèse.<sup>41</sup> Le système du complément régule donc de façon physiologique de multiples fonctions rétinienne non encore complètement élucidées et son rôle dans la pathogénie de la DMLA reste à préciser.

## THÉRAPIES VISANT À INHIBER LA VOIE DU COMPLÉMENT DANS LA DMLA

### Médicaments testés

Depuis 2005 et malgré une compréhension imparfaite du rôle joué par une activation mal régulée de la voie du complément dans l'œil, des stratégies thérapeutiques ont été tentées en clinique pour traiter les formes sèches ou humides de la DMLA. Le **tableau 1** résume les différentes études et leur état d'avancement. Dans la DMLA sèche, l'efficacité a été évaluée sur la progression de zone d'atrophie, mesurée sur des photographies du fond d'œil en autofluorescence (figure 2). La majorité des études randomisées n'ont pas atteint ce critère principal d'efficacité, que le médicament soit administré localement ou par voie systémique.

La première étude a été menée par Alcon avec un inhibiteur de C3 administré par voie intravitréenne, dans une formulation à libération prolongée sur 6 mois. L'éculizumab (Alexion), un anticorps monoclonal humanisé anti-C5 administré par voie systémique qui prévient le clivage de C5 en C5a et C5b, n'a pas montré d'efficacité dans la progression de l'atrophie à 6 mois.<sup>42</sup> Le lamalizumab est un anticorps monoclonal qui bloque le facteur D, lequel active le facteur B et induit l'activation de la C3 convertase et la boucle amplificatrice de la voie alterne. La publication des résultats positifs de l'étude de phase 2 (étude Mahalo) a suscité beaucoup d'espoir. L'étude incluant 129 patients atteints de DMLA sèche, traités pendant 18 mois avec une injection mensuelle ou bimensuelle intravitréenne de lamalizumab ou un placebo, avait montré une réduction de 20% de la progression de l'atrophie.<sup>43</sup> Pourtant, en été 2017, le laboratoire a rapporté que l'étude de phase 3 (étude Spectri), qui avait inclus 1800 participants dans 20 pays, n'avait pas atteint son principal critère d'efficacité. Les résultats de la deuxième étude de phase 3 (étude Chroma) sont attendus cet hiver.

Dans l'intervalle, Apellis Pharmaceuticals a annoncé des résultats positifs dans un essai de phase 2 avec APL-2, une molécule de nature peptidique qui bloque C3 et donc non seulement la voie alterne d'activation du complément, mais également la voie classique. Plusieurs études de phase 3 vont débuter dans les formes sèches et humides de la DMLA.

### Pourquoi les stratégies de blocage de la voie du complément n'ont-elles pas atteint leurs objectifs?

La répétition des échecs d'études ciblant des molécules différentes dans la voie d'activation du complément mérite réflexion. Le lien entre la voie du complément et la DMLA est avéré par des études génétiques solides et reproduites dans différentes populations. La synthèse et la présence de fractions du complément ont été confirmées sur des yeux humains post mortem. Les modèles animaux confirment qu'une régulation anormale de la voie alterne du complément induit

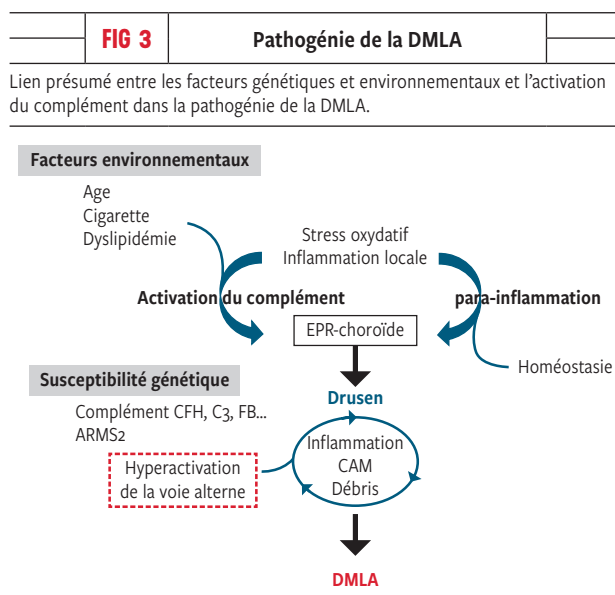




TABLEAU 1

Principales molécules régulant la voie du complément testées pour traiter la DMLA

Les études encore en cours apparaissent en bleu.

Composé (Laboratoire)	Cible	Structure	Indication	Etude	Etat
<b>POT-4</b> (Alcon)	C3	Peptide cyclique inhibiteur	DMLA néovasculaire	Phase 1 finie en 2010	Abandon
<b>LFG316</b> (Novartis)	C5	Anticorps monoclonal	DMLA sèche et néovasculaire	Phase 2 finie en 2015	Abandon
<b>Eculizumab</b> (Alexion)	C5	Aptamer	DMLA sèche	Phase 2 publiée (42)	Non efficace
<b>ARC1905</b> (Ophotech)	C5	Aptamer	DMLA sèche et néovasculaire	Phase 1 finie en 2013	Abandon
<b>Zimura</b> (Ophotech)	C5	Aptamer	DMLA en combinaison avec un anti-VEGF	Phase 2 en cours	
<b>Lampalizumab</b> (Genentech/ Hoffmann-La Roche)	Facteur D	Anticorps monoclonal	DMLA sèche	Phase 3 finie en 2017	Non efficace
<b>APL-2</b> (Apellis)	C3	Peptide	DMLA sèche et néovasculaire	Phase 2 finie en août 2017	Phase 3

des altérations rétinienne compatibles avec la pathologie humaine.<sup>18,21,44</sup> La cible est donc validée.

Il y a plusieurs possibilités pour expliquer les échecs: 1) la voie du complément joue un rôle dans la DMLA mais n'est pas l'élément déterminant, c'est une conséquence indirecte mais pas la cause première des lésions observées; 2) le système est complexe et la molécule optimale à cibler dans la cascade du complément n'a pas été encore identifiée; 3) ce sont toutes les voies d'activation qu'il faut bloquer, stratégie adoptée par Apellis et 4) le CFH est une protéine essentielle dans la rétine, pas seulement par son activité régulatrice de la voie alterne, mais également par des activités antioxydantes que les différentes molécules testées n'ont pas compensées et, dans ce cas, il faudrait supplémenter en CFH non muté.

Intervenir sur la cascade du complément dans la DMLA reste une option valide. Elle repose sur des fondements scientifiques et pourrait permettre de traiter les formes sèches et humides. Mais les expériences passées semblent indiquer que des études fondamentales sont encore requises pour mieux élucider le rôle joué par le CAM, le CFH et l'inflammation dans l'atrophie et l'angiogenèse maculaire.

## PERSPECTIVES

L'année 2017 a été marquée par les résultats négatifs de plusieurs études dans le traitement de la DMLA: l'étude Spectri dans la DMLA sèche, mais aussi deux autres essais de phase 3 visant à évaluer l'effet de la neutralisation du PDGF en association aux anti-VEGF dans la DMLA humide. Grâce à ces essais, des étapes importantes ont été franchies, en particulier dans l'acceptation par les autorités réglementaires qui approuvent les médicaments, de critères d'efficacité morphologiques et non fonctionnels dans la DMLA humide. Ceci permet de raccourcir la durée des études dans une pathologie qui évolue lentement sur des années.

Par ailleurs, des résultats encourageants ont été rapportés dans la réduction de la fréquence des injections grâce à l'utilisation d'un nouvel anti-VEGF développé par Novartis pour traiter la DMLA néovasculaire.

Dans la rétine, comme dans d'autres tissus, le stress oxydatif et l'inflammation contribuent à la formation de dommages qui se cumulent avec l'âge. La capacité à limiter les lésions irréversibles qui peuvent en résulter dépend de facteurs génétiques et environnementaux (figure 3). Intervenir plus tôt et plus spécifiquement, de façon personnalisée, sera probablement la voie du futur. Dans l'intervalle, les études sont formelles, fumer contribue au développement de la DMLA. Stopper le tabac à temps reste une mesure préventive à préconiser.

**Ce que l'on savait déjà:** la DMLA néovasculaire peut être stabilisée par des injections intraoculaires d'anti-VEGF, mais il n'y a pas de traitement pour retarder l'évolution de la DMLA atrophique. En 2005, il a été montré qu'un variant du CFH, régulateur de la voie alterne du complément, est un facteur de susceptibilité fort des deux formes de DMLA. La neutralisation de l'activité des fragments C3 ou C5 du complément s'est avérée inefficace dans les deux formes de DMLA. Une étude de phase 2, testant le lampalizumab, un anticorps neutralisant le facteur D, avait montré une efficacité dans la DMLA sèche.

**Ce que cela apporte:** en 2017, les résultats de la première étude de phase 3 ne confirment pas l'efficacité du lampalizumab dans la DMLA sèche. Cet article analyse les raisons de ces échecs. Un résumé du rôle du complément dans la DMLA.

**Développements futurs:** la régulation de la voie du complément reste une stratégie pertinente pour prévenir et/ou traiter la DMLA. Une meilleure compréhension des mécanismes d'action du complément dans la rétine permettra d'identifier la meilleure cible moléculaire dans ces régulations complexes.

- 1 Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: A review. *Clin Interv Aging* 2017;12:1313-30.
- 2 Silvestri G, Williams MA, McAuley C, et al. Drusen prevalence and pigmentary changes in Caucasians aged 18–54 years. *Eye* 2012;26:1357-62.
- 3 Owen CG, Jarrar Z, Wormald R, et al. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. *Br J Ophthalmol* 2012;96:752-6.
- 4 Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Jarrar Z, et al. Incidence of late-stage age-related macular degeneration in american Whites: Systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2015;160:85-93.e3.
- 5 Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzysztolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD005139.
- 6 Schmid MK, Reich O, Faes L, et al. Comparison of outcomes and costs of ranibizumab and aflibercept treatment in real-life. *PLoS One* 2015;10:e0135050.
- 7 Gemenetzi M, Patel PJ. A systematic review of the treat and extend treatment regimen with anti-VEGF agents for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Ther* 2017;6:79-92.
- 8 \*\* Villegas VM, Aranguren LA, Kovach JL, Schwartz SG, Flynn HW. Current advances in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Drug Deliv* 2017;14:273-82.
- 9 Amadio M, Govoni S, Pascale A. Targeting VEGF in eye neovascularization: What's new? A comprehensive review on current therapies and oligonucleotide-based interventions under development. *Pharmacol Res* 2016;103:253-69.
- 10 Moore NA, Bracha P, Hussain RM, Morral N, Ciulla TA. Gene therapy for age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17:1235-44.
- 11 Enslow R, Bhuvanagiri S, Vegunta S, et al. Association of anti-VEGF injections with progression of geographic atrophy. *Ophthalmol Eye Dis* 2016;8:31-2.
- 12 Sarma JV, Ward PA. The complement system. *Cell Tissue Res* 2011;343:227-35.
- 13 Morgan BP, Boyd C, Bubeck D. Molecular cell biology of complement membrane attack. *Semin Cell Dev Biol* 2017, epub ahead of print.
- 14 Harboe M, Mollnes TE. The alternative complement pathway revisited. *J Cell Mol Med* 2008;12:1074-84.
- 15 Harboe M, Garred P, Karlström E, et al. The down-stream effects of mannan-induced lectin complement pathway activation depend quantitatively on alternative pathway amplification. *Mol Immunol* 2009;47:373-80.
- 16 Schmidt CQ, Herbert AP, Kavanagh D, et al. A new map of glycosaminoglycan and C3b binding sites on factor H. *J Immunol Baltim Md* 1950 2008;181:2610-9.
- 17 Schmidt CQ, Herbert AP, Hocking HG, Uhrin D, Barlow PN. Translational mini-review series on complement factor H: Structural and functional correlations for factor H. *Clin Exp Immunol* 2008;151:14-24.
- 18 \*\* Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, et al. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: Hypothesis re-visited. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:95-112.
- 19 Edwards AO, Ritter R, Abel KJ, et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:421-4.
- 20 Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:419-21.
- 21 \* Toomey CB, Johnson LV, Bowes Rickman C. Complement factor H in AMD: Bridging genetic associations and pathobiology. *Prog Retin Eye Res* 2017, epub ahead of print.
- 22 Gangnon RE, Lee KE, Klein BEK, et al. The Y402H variant in the complement factor H gene affects incidence and progression of age-related macular degeneration: Results from multi-state models applied to the beaver dam eye study. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1169-76.
- 23 Klein R, Myers CE, Meuer SM, et al. Risk alleles in CFH and ARMS2 and the long term natural history of age-related macular degeneration. *The Beaver Dam Eye Study. JAMA Ophthalmol* 2013;131:383-92.
- 24 Gehrs KM, Jackson JR, Brown EN, Allikmets R, Hageman GS. Complement, age-related macular degeneration and a vision of the future. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2010;128:349-58.
- 25 Kanan Y, Siefert JC, Kinter M, Al-Ubaiddi MR. Complement factor H, vitronectin, and opticin are tyrosine-sulfated proteins of the retinal pigment epithelium. *PLoS One* 2014;9:e105409.
- 26 Smit-McBride Z, Oltjen SL, Radu RA, et al. Localization of complement factor H gene expression and protein distribution in the mouse outer retina. *Mol Vis* 2015;21:110-23.
- 27 Bora NS, Matta B, Lyzogubov VV, Bora PS. Relationship between the complement system, risk factors and prediction models in age-related macular degeneration. *Mol Immunol* 2015;63:176-83.
- 28 Lyzogubov VV, Tytarenko RG, Jha P, et al. Role of ocular complement factor H in a murine model of choroidal neovascularization. *Am J Pathol* 2010;177:1870-80.
- 29 Schnabolk G, Coughlin B, Joseph K, et al. Local production of the alternative pathway component factor B is sufficient to promote laser-induced choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:1850-63.
- 30 Rohrer B, Coughlin B, Bandyopadhyay M, Holers VM. Systemic human CR2-targeted complement alternative pathway inhibitor ameliorates mouse laser-induced choroidal neovascularization. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28:402-9.
- 31 Williams JAE, Greenwood J, Moss SE. Retinal changes precede visual dysfunction in the complement factor H knockout mouse. *PLoS One* 2013;8:e68616.
- 32 Ufret-Vincenty RL, Arede B, Liu X, et al. Transgenic mice expressing variants of complement factor H develop AMD-like retinal findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:5878-87.
- 33 Wang L, Cano M, Datta S, et al. Pentraxin 3 recruits complement factor H to protect against oxidative stress-induced complement and inflammasome overactivation. *J Pathol* 2016;240:495-506.
- 34 \*\* Shaw PX, Stiles T, Douglas C, et al. Oxidative stress, innate immunity, and age-related macular degeneration. *AIMS Mol Sci* 2016;3:196-221.
- 35 Kunchithapautham K, Atkinson C, Rohrer B. Smoke exposure causes endoplasmic reticulum stress and lipid accumulation in retinal pigment epithelium through oxidative stress and complement activation. *J Biol Chem* 2014;289:14534-46.
- 36 Mullins RF, Dewald AD, Streib LM, et al. Elevated membrane attack complex in human choroid with high risk complement factor H genotypes. *Exp Eye Res* 2011;93:565-7.
- 37 Mullins RF, Schoo DP, Sohn EH, et al. The membrane attack complex in aging human choriocapillaris: Relationship to macular degeneration and choroidal thinning. *Am J Pathol* 2014;184:3142-53.
- 38 Shaw PX, Zhang L, Zhang M, et al. Complement factor H genotypes impact risk of age-related macular degeneration by interaction with oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:13757-62.
- 39 Molins B, Fuentes-Prior P, Adán A, et al. Complement factor H binding of monomeric C-reactive protein downregulates proinflammatory activity and is impaired with at risk polymorphic CFH variants. *Sci Rep* 2016;6:22889.
- 40 \* Cao S, Wang JCC, Gao J, et al. CFH Y402H polymorphism and the complement activation product C5a: Effects on NF- $\kappa$ B activation and inflammasome gene regulation. *Br J Ophthalmol* 2016;100:713-8.
- 41 Calippe B, Augustin S, Beguier F, et al. Complement factor H inhibits CD47-mediated resolution of inflammation. *Immunity* 2017;46:261-72.
- 42 Yehoshua Z, de Amorim Garcia Filho CA, Nunes RP, et al. Systemic complement inhibition with eculizumab for geographic atrophy in age-related macular degeneration: The COMPLETE study. *Ophthalmology* 2014;121:693-701.
- 43 Rhoades W, Dickson D, Do DV. Potential role of lampalizumab for treatment of geographic atrophy. *Clin Ophthalmol Auckl NZ* 2015;9:1049-56.
- 44 \* Bajic G, Degn SE, Thiel S, Andersen GR. Complement activation, regulation, and molecular basis for complement related diseases. *EMBO J* 2015;34:2735-57.

\* à lire

\*\* à lire absolument