

Unis) est un micro implant intra vitréen injectable non biodégradable qui libère pendant 3 ans de la fluocinolone acétone à faible dose. L'efficacité et l'innocuité cliniques d'ILUVIEN® ont été étudiées au cours de 2 deux essais randomisés, les études FAME (*Fluocinolone Acetone in diabetic Macular Edema*)^{37, 38}. Actuellement l'Iluvien® a obtenu une AMM en Europe pour le traitement des OMD évoluant depuis plus de 3 ans.

CONCLUSIONS

Nous disposons actuellement de multiples médicaments innovants issus des biotechnologies (*thérapies protéiques, systèmes à libération contrôlée*) qui permettent de traiter les patients atteints de RD. D'autres développements sont en cours de validation. La première étape, celle du dépistage systématique doit être réalisée selon les recommandations internationales qui ont montré leur efficacité.

La prise en charge du patient diabétique reste le fruit d'une collaboration indispensable entre le médecin généraliste, les spécialistes et l'ophtalmologiste, seule garantie d'un succès thérapeutique.

Retrouvez l'article du Professeur Francine Behar-Cohen
 “ **La rétinopathie diabétique : Nouvelles possibilités thérapeutiques** ”
 DANS SON INTÉGRALITÉ, SUR LE SITE :
<http://www.pourlavision.org>

Le  souhaite poursuivre sa mission d'aide et de promotion de la recherche en ophtalmologie et de soutien aux jeunes chercheurs.
 La recherche ne peut progresser sans moyens.

— REJOIGNEZ NOTRE ASSOCIATION ! —



TOUS UNIS POUR LA VISION

15, rue de l'Ecole de Médecine, 75270 Paris, Cedex 06 - Tél.: 01 44 27 81 79

Site : <http://www.pourlavision.org>



Cette brochure est un don de la Chambre syndicale typographique parisienne.
 Impression faite gracieusement par les ouvriers du Livre.
 Merci à Patrick Desnos pour la mise en page de ce bulletin.

CENTRE DE RECHERCHE D'OPHTALMOLOGIE « TOUS UNIS POUR LA VISION »



Conseil d'administration

Dr. Jean-Antoine Bernard
 président

Pr. Francine Behar-Cohen
 trésorière

Brigitte Thillaye-Goldenberg
 secrétaire

Pr. André About

Dr. Marianne Berdugo

Pr. Claudine Botteri

Pr. Jean-Louis Bourges

Dr. Yves Courtois

Dr. Patricia Crisanti-Lassiaz

Patrick Desnos

Dr. Yvonne de Kozak

Michel Goldenberg

Françoise Hirzel

Dr. Jean-Claude Jeanny

Colette Jeanny

Anne-Marie Jourdan

Martine Pantaléon-Habert

Michèle Savoldelli

Dr. Alicia Torriglia

Pierre Watrin

Association loi de 1901

FEVRIER 2015

BULLETIN D'INFORMATION

Centre de Recherche d'Ophtalmologie

CRO - Tous unis pour la Vision

15, rue de l'Ecole de Médecine - 75270 Paris Cedex 06

EDITORIAL

du Dr. Jean-Antoine BERNARD



*Un récit de carte postale
 ou éditorial du journal
 d'un groupe de recherche.*

J'ai eu la chance de passer les fêtes à la montagne avec mes enfants et mes petits-enfants. Nous avions le projet de skier en famille, mais, quand nous sommes arrivés, toutes les pistes étaient fermées : pas un millimètre de neige ! La station avait des airs d'été : herbe verte, chaussures légères, à peine une veste sur quelques rares très frileux, commerces désertés et désistements dans les hôtels et les locations. Nous nous sommes résolus à faire des promenades, réputées très bonnes pour la santé, encore que leur but inavoué était de saluer l'effort par un arrêt dans une chocolaterie ou une pâtisserie où les calories n'étaient pas uniquement celles d'un soleil généreux. Le surlendemain de notre arrivée, ce fut la joie : pendant la nuit, un mètre de neige avait recouvert les pâturages. Le bonheur n'était plus dans le pré, mais bien dans le domaine skiable, ouvert aux « hivernants » dans son intégralité. Notre projet se concrétisa : nous avons glissé sur les pistes en famille, c'est-à-dire les jeunes très à l'avant, et moi fermant

la marche. Puis, à la fin de notre séjour, le redoux a frappé et nous sommes repartis sous la pluie...

Fin de séance !

Vous posez sûrement la question : *qu'est-ce que ce récit de carte postale vient faire dans l'éditorial du journal d'un groupe de recherche ?*

En fait, on retrouve dans ces vacances et dans la recherche, les mêmes séquences « spatio-temporelles » (enfin un mot savant !). Voyons le déroulé de notre séjour. Nous avons le projet de faire du ski et nous avons trouvé des alpages verdoyants. Nous nous sommes adaptés par de la marche à pied et des viennoiseries.

En recherche, l'environnement est différent, mais c'est pareil : on a un projet, mais on ne sait pas si on va trouver un hiver ou un été. Il faut savoir s'adapter. Dans le métier de chercheur, c'est la « sérendipité », néologisme venu du monde anglo-saxon, qui définit la faculté de se détourner éventuellement du but prévu et prendre un chemin qui conduit à une découverte inattendue, parfois dans un domaine totalement différent. Un exemple en ophtalmologie est la découverte de l'angiographie en fluores-

cence de la rétine, par deux étudiants en pneumologie, qui ne cherchaient qu'à analyser l'effet du taux sanguin d'oxygène sur les vaisseaux de la rétine, jugés intéressants uniquement par la possibilité de les observer au fond d'œil.

Cette faculté d'adaptation aux résultats en cours d'un protocole de recherche est indispensable pour permettre la créativité, de la même façon que le chocolat chaud réjouissait nos fins de promenade. L'arrivée de la neige qui était tant attendue, a été la récompense de notre séjour. En recherche, c'est l'équivalent d'une bourse, d'un prix, d'un support financier, d'une distinction.

Comme la belle neige fraîche, cela autorise les évolutions et les beaux tracés et permet de gagner la vallée non pas des larmes, mais celle du résultat de son travail et de l'immense satisfaction d'avoir atteint le sommet de la démarche. Après ces violents efforts pour terminer son travail que le chercheur va présenter devant ses « pairs » et ses maîtres, il peut y avoir un passage à vide, c'est le redoux et la pluie sur la ville enneigée. C'est gris, « gadouilleux », pas beau, mais ça ne dure pas :

Comparé à la photocoagulation au laser, l'aflibercept permet une meilleure progression de l'acuité visuelle, un rétablissement de la structure anatomique^{29, 30} ce qui suggère une stabilisation de la pathologie. Outre l'avantage d'une meilleure observance pour le patient, ce rythme d'administration, plus souple autorise à l'avenir la prise en charge d'un nombre accru de patients.^{31, 32}

Si ces traitements ont révolutionné la prise en charge de l'OMD, il faut souligner que le gain visuel reste modéré dans cette indication, d'environ 8 à 10 lettres ce qui ne modifie pas sensiblement, dans tous les cas, la vie des patients. Enfin, 30 à 40% des patients sont des répondeurs partiels au traitement. Ceci peut en partie résulter du fait que les traitements sont débutés à un stade où les altérations sont déjà irréversibles.

Les glucocorticoïdes

Du fait des effets inflammatoires et anti œdémateux connus des glucocorticoïdes^{33,38}, il y a un fort rationnel à leur utilisation pour le traitement de l'OMD.

Plusieurs dispositifs existent actuellement sur le marché libérant de façon contrôlée et prolongée différents glucocorticoïdes autorisés dans différents pays pour traiter l'OMD. Ozurdex® (Allergan Inc., Californie, États-Unis) est un implant biodégradable intravitréen libérant pendant 3 à 6 mois de la dexaméthasone qui a été autorisé pour le traitement de l'OM dû à des occlusions veineuses rétinienne et pour le traitement de l'uvéite postérieure non infectieuse. L'Ozurdex vient d'être autorisé dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique en Europe suite aux études PLACID et MEAD montrant une supériorité du gain visuel après injection répétée d'Ozurdex par rapport à la photocoagulation péri maculaire au laser. L'étude MEAD (n=1040) a montré que le pourcentage de patients gagnant plus de 2 lignes d'acuité visuelle passe de 12% à 22% dans le groupe témoin par rapport au groupe traité par Ozurdex. Il faut noter que ces traitements ne se substituent pas au traitement laser de la périphérie rétinienne qui reste nécessaire s'il existe une ischémie périphérique^{29,34-36}. ILUVIEN® (*Alimera Sciences, Inc., Géorgie, États-*

Environ 20% des patients diabétiques de type 1 et 30% des patients diabétiques de type 2 sous traitement développent un OMD après 15 ans de diabète. Hormis le fait que la trajectoire des rayons lumineux est altérée lors de l'OMD, l'œdème chronique induit une perte de vision irréversible secondaire à une inflammation et une perte des cellules neuronales. Le risque d'OMD est d'autant plus élevé si le patient souffre d'hypertension, de maladies cardiovasculaires, si sa glycémie est mal contrôlée et s'il est atteint de rétinopathie avancée.

Les nouveaux traitements locaux de l'OMD

Les anti-VEGF

Moins de 15 ans se sont écoulés entre la mise en évidence de taux élevés de VEGF dans le vitré de patients atteints de RD proliférante et l'autorisation des anti VEGF dans le traitement de l'OMD. L'ensemble des études cliniques effectuées dénommées RESOLVE (n=151 patients) RISE (n=377), RIDE (n=382) READ-2 (n=126), READ-3 (n=74), RESTORE (n=345), BOLT (n=80) aboutissent aux conclusions suivantes : le Ranibizumab seul ou avec laser est supérieur au laser seul en terme d'acuité visuelle²¹⁻²³, la monothérapie au Ranibizumab est moins coûteuse que le traitement au laser²⁵, le Bevacizumab (*Avastin*®) a une efficacité supérieure au traitement laser dans l'OMD²⁶ mais cette molécule n'est pas approuvée dans cette indication.

Des études sont actuellement en cours pour comparer les effets du Bevacizumab et du Ranibizumab dans la RD. Leurs résultats préliminaires montrent que les 2 traitements seraient efficaces, avec une légère supériorité du Ranibizumab (*Lucentis*®) en termes d'acuité visuelle et de réduction de l'épaisseur de la macula.^{27, 28}

Les études VISTA et VIVID ont testé l'efficacité de l'aflibercept, un récepteur soluble chimérique qui neutralise non seulement le VEGF mais aussi un autre facteur de croissance : le PGF (*Placental Growth Factor*) pour le traitement de l'OMD. Ce médicament peut théoriquement être injecté toutes les 8 semaines.

un nouveau projet se fera jour et le belle neige reviendra, immaculée, avant que de nouvelles traces ne viennent témoigner de la présence, jamais interrompue de découvreurs enthousiastes nous montrant de nouveaux horizons. Ce sont les jeunes, toujours les premiers, on l'a vu, à dévaler les montagnes.

Oui, la recherche est une forme incontournable de la vie, en entreprise, en philosophie, en biologie, en médecine... C'est cette conception de notre action qui motive l'existence du Centre de Recherche d'Ophtalmologie (CRO), avec ce fier slogan : « tous unis pour la vision ». J'ai été très honoré d'en avoir eu la présidence, successeur improbable du Pr. Yves Pouliquen, prestigieux fondateur et ancien président du CRO. Mais ma présidence ne

pouvait qu'être intérimaire, car je n'en ai pas la dimension réellement suffisante. D'autre part, mes possibilités sont bornées par un problème de santé chronique et irrémédiablement évolutif.

Je sais que la succession est assurée et de quelle façon ! Vous trouverez dans ce numéro le CV de votre prochaine présidente, si vos suffrages lui sont favorables, ce dont je ne doute guère ! Pour rester ophtalmologique, j'ai un œil qui pleure et l'autre qui rit : je pleure mon abandon inévitable, je ris de voir me succéder une très chère amie, le Pr. Gisèle Soubrane, à l'immense notoriété et aux compétences rétinienne tout-à-fait exceptionnelles.

*Bonne route au CRO
et à tous ses membres !*

Le Conseil d'Administration tient à exprimer toute sa reconnaissance au **Dr. Jean-Antoine BERNARD**.

Nous avons tous apprécié au cours de sa Présidence, sa disponibilité, sa compétence, sa grande gentillesse, sa rigueur et sa précision pour animer et motiver le CRO.

Du fond du cœur : **Merci !**



Gisèle Soubrane, candidate à la Présidence du C.R.O.

Ophtalmologiste, Professeur des Universités, ancienne chef de Service du CHU de Créteil, Professeur associé à l'Hôtel-Dieu, corrobore avec ses aspirations de recherche à l'unité UMRS 1138 de l'INSERM, en collaboration avec le Professeur F. Behar-Cohen.

CV complet sur le site du CRO :
<http://www.pourlavision.org>

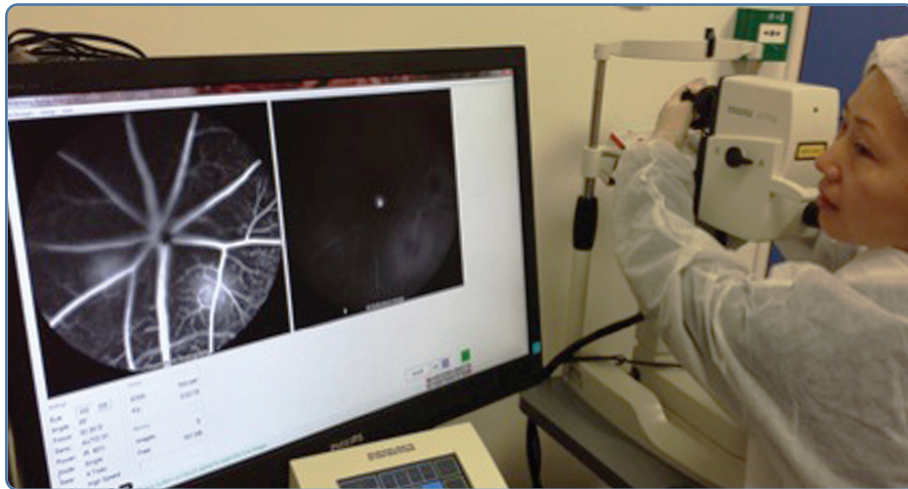
L'angiographie à fluorescéine et au vert d'indocyanine sont les examens de l'œil qui permettent une analyse précise des anomalies circulatoires de la rétine. En clinique, ce sont des moyens irremplaçables pour connaître l'état des vaisseaux du fond d'œil, en particulier chez les patients atteints de rétinopathie diabétique et de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

Dans notre laboratoire, nous créons un modèle de néo-

vascularisation choroïdienne induit par laser chez le rat et la souris, le seul modèle de la DMLA néovasculaire, pour tester de nouvelles molécules thérapeutiques.

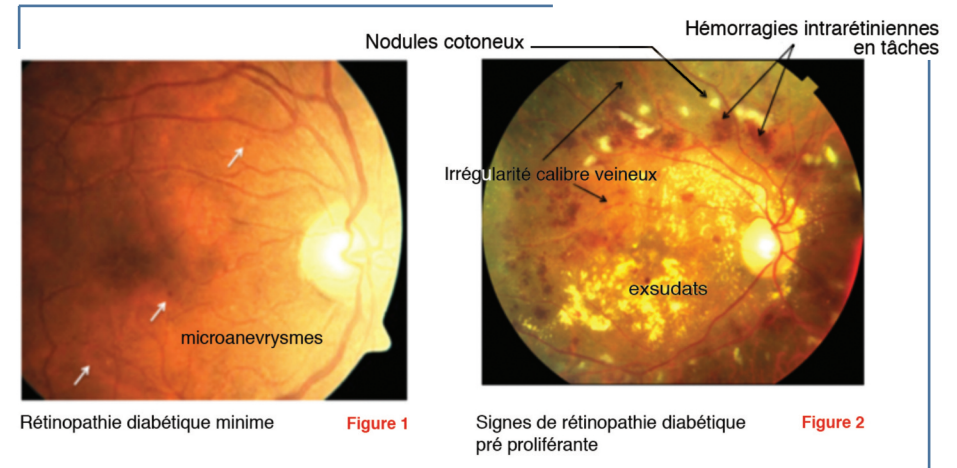
L'angiographie est utilisée pour évaluer *in vivo* la progression de la néovascularisation dans le temps.

Pour ce faire, un colorant fluorescent est injecté dans la veine de la queue de l'animal, les angiogrammes sont obtenus de façon non-invasive aux



L'animal (rat ou souris) est maintenu avec la main gauche de l'expérimentateur, devant la caméra.

On observe sur l'écran, les vaisseaux du fond d'œil.



D'autres examens sont réalisés si les **rétinophotographies** laissent suspecter des zones de rétine ischémique (manquant d'oxygène) ou la présence d'un OMD selon les recommandations de l'Association Américaine du Diabète parues en 2014 (*Table 2*).

Table 2

Les patients adultes présentant un **diabète de type 1** devraient bénéficier d'un examen oculaire initial en dilatation par un ophtalmologue dans les 5 ans qui suivent le début du diabète.

Les patients présentant un **diabète de type 2** devraient avoir un examen initial par un ophtalmologue peu après le diagnostic du diabète.

Physiopathologie de l'œdème maculaire diabétique (l'OMD)

L'OMD est actuellement la complication la plus sévère de la RD dans les pays industrialisés car la macula est la région de plus haute acuité visuelle. (*Fig. 3*).

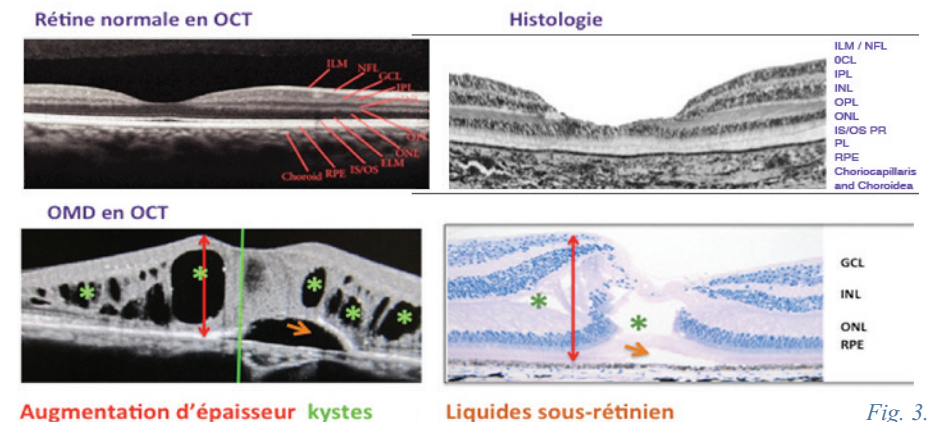


Fig. 3.



Professeur Francine Behar-Cohen

La rétinopathie diabétique : Nouvelles possibilités thérapeutiques.

Hôpital Ophtalmique Jules-Gonin, Fondation Asile des Aveugles, Université de Lausanne, 1004.

UMRS1138 Centre de recherche des Cordeliers, Paris 75006

TOUS UNIS POUR LA VISION

Signes et symptômes de la rétinopathie diabétique

La RD est une maladie silencieuse qui ne devient symptomatique qu'à un stade tardif et parfois dépassé (hémorragie vitréenne, OMD, décollement de rétine, glaucome néo vasculaire. Pourtant, nous disposons aujourd'hui d'un arsenal thérapeutique étendu, qui, s'il est utilisé à temps, évite au patient la perte fonctionnelle, dont la gravité dépasse la sphère ophtalmologique car alors la vie du diabétique et l'équilibre glycémique deviennent beaucoup plus difficiles. Seul le dépistage systématique de la RD a démontré son efficacité dans la prévention des complications graves.

Le dépistage et la classification des stades de la RD sont basés sur le degré et l'étendue des altérations **microvasculaires**. Ces signes sont les premiers visibles à l'examen direct mais sont en réalité des manifestations tardives de la RD car à ce stade des pertes irréversibles des neurones sont déjà survenues.

Grâce à la réalisation de rétinophotographies couleur du fond d'œil, réalisées sans dilatation de la pupille et centrées sur différents champs, il est possible de faire l'estimation du nombre et de la localisation des micro-anévrysmes, des hémorragies intra rétiennes, et des signes plus ou moins graves de réduction de la vascularisation rétinienne.

Ceci conduit à distinguer les formes minimales, modérées et sévères de RD non proliférantes, les RD pré proliférantes et les RD déjà au stade de complications néo vasculaires (*Fig. 1, et fig. 2*).

phases précoces (*1-3 minutes après injection du colorant*) et tardive (*6-8 minutes après injection du colorant*) avec une caméra rétinienne dédiée à l'imagerie du petit animal.

Les images seront ensuite examinées selon les scores qui décrivent la taille des néovais-

seaux et l'intensité de la fluorescence. L'observation en angiographie permet de sélectionner les molécules les plus efficaces pour réduire les néovaisseaux.

Les résultats des traitements sur l'animal, sont transférables en clinique humaine.



L'angiographe (HRA II-Sanotech) utilisé pour les expérimentations décrites, a été financé en septembre 2014, grâce à la générosité des adhérents du CRO que nous remercions très chaleureusement.

Cet appareil est mis à la disposition des chercheurs de l'Unité INSERM UMRS 1138, au niveau du CEF (Centre d'Explorations Fonctionnelles) du Centre de Recherche des Cordeliers.



Dr. Laura Kowalczyk

**Lauréate du Prix
« Yves Pouliquen » 2014.**

Un parcours digne d'un prix.

TOUS UNIS POUR LA VISION

Grâce à son cursus d'ingénieur agronome via un apprentissage dans une start up (*Cytheris*), produisant une protéine thérapeutique Laura Kowalczyk s'est spécialisée dans les biotechnologies pour la santé. Cette formation lui a ouvert la porte dans le monde de l'ophtalmologie à travers le développement d'une technologie innovante qui assure la production de protéines thérapeutiques dans les milieux oculaires.

Sa thèse en Sciences a porté sur l'application de l'électrotransfert du muscle ciliaire, une méthode de thérapie génique non virale développée par un des groupes de recherche de l'équipe 17 dirigé par le Pr. F. Behar-Cohen du Centre de Recherche des Cordeliers.

Pour évaluer l'efficacité de cette méthode d'administration de protéines, les effets de la

production d'un agent anti-TNF-alpha ont été étudiés dans un modèle d'uvéite auto-immune expérimentale.

Cette nouvelle technologie a également été utilisée afin de caractériser les effets de la sécrétion soutenue d'un facteur de croissance impliqué dans la rétinopathie diabétique.

Son parcours postdoctoral lui a ensuite permis d'acquérir des compétences multidisciplinaires, au carrefour de l'application de la technologie Laser femtoseconde et des biotechnologies en ophtalmologie expérimentale.

Au cours de son post-doctorat dans l'équipe du Dr. Karsen Plamann (*Groupe « Optique Photonique Santé », Laboratoire d'Optique Appliquée*), elle a mené une étude d'imagerie corrélative afin de caractériser des anomalies cornéennes chez les individus diabétiques, grâce à une étroite collaboration

entre les physiiciens-opticiens de l'École Polytechnique, les ophtalmologistes et les biologistes de l'Hôpital Hôtel-Dieu de Paris.

Laura a réintégré l'équipe 17 des Cordeliers en 2012, dans le cadre d'un projet collaboratif Public-Privé visant à développer des thérapies protéiques innovantes contre la DMLA.

Parallèlement à ce projet, elle a conduit une étude pilote avec l'Ophthalmic Biophysics Center (*Bascom Palmer Eye Institute, Université de Miami*), dans la continuité du développement de l'iontophorèse. Cette méthode d'administration de médicaments a été inventée par le Pr. F. Behar-Cohen et Jean-Marie Parel à la fin des années 90.

Cette nouvelle collaboration a permis de démontrer la possibilité de l'utiliser dans une procédure thérapeutique photodynamique dont le but est de ralentir la progression du kératocône. L'iontophorèse permet en effet de délivrer l'agent photo-sensibilisant utilisé au cours de cette procédure, la riboflavine, à travers la barrière épithéliale de la cornée.

Ce projet qui a été récom-

pensé par le Prix « Yves Pouliquen » en 2014 ouvre de nombreuses perspectives d'applications de la thérapie photodynamique contre les pathologies cornéennes.



Remise du " Prix Yves POULIQUEN " 2014
au Dr. Laura KOWALCZUK

Aujourd'hui, Laura Kowalczyk est Maître-Assistante à l'Hôpital Ophtalmique Jules-Gonin et participe à la mise en place du réseau de recherche translationnel Transvision, créé par le Pr. Francine Behar-Cohen, à travers lequel elle poursuivra ses travaux de recherche en ophtalmologie.

*suite de l'article du Dr. Laura Kowalczyk,
ses travaux de recherche...*

<http://www.pourlavision.org>