

APPEL AU DON ANNUEL

A L'ASSOCIATION
CENTRE DE RECHERCHE D'OPHTALMOLOGIE
Association Loi 1901

Cotisation annuelle 2023

Membre actif : 30 €

Membre bienfaiteur : à partir de 50 €

Membre donateur : à partir de 300 €

Ci-joint la somme de : _____ €

Par chèque bancaire, à l'ordre du **CRO - Tous Unis pour la Vision**
Un reçu CERFA vous sera adressé, vous permettant de déduire ce don de vos impôts.

M. — M^{me} — M^{lle}

NOM : _____

Prénom : _____

Adresse : _____

Email : _____

Chaque don, vous donne droit à une **déduction fiscale** égale à **66%** du montant du don, dans la limite de **20%** de vos revenus imposables.

Exemple :

Un don de **100 €** au « CRO-Tous Unis pour la Vision », ne vous coûtera que **34 €**.

Dorénavant, vos dons peuvent, aussi être effectués sur le site internet de l'Association :
www.pourlavision.org

« Je soutiens la Recherche »

Envoyer ce bulletin à :

Pr. F. Behar-Cohen

**Centre de Recherche
d'Ophthalmologie**

15, rue de l'École de Médecine
75270 PARIS CEDEX 06



www.pourlavision.org

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



Association loi de 1901

MAI 2023

BULLETIN D'INFORMATION

Centre de Recherche d'Ophthalmologie
CRO - TOUS UNIS POUR LA VISION

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



L'Édito

par le Pr. F. Behar-Cohen

L'année 2023 restera marquée par la première mise sur le marché d'un médicament pour la DMLA sèche avancée.

Conseil d'administration

Pr. Francine Behar-Cohen

Présidente

Dr. Marianne Berdugo

Trésorière

Dr. Jean-Claude Jeanny

Secrétaire

Georges Blanchard

Pr. Claudine Botteri

Pr. Jean-Louis Bourges

Dr. Yves Courtois

Dr. Patricia Crisanti-Lassiaz

Pr. Ariel de Kozak

Dr. Yvonne de Kozak

Patrick Desnos

Brigitte Goldenberg

Françoise Hirzel

Colette Jeanny

Michèle Savoldelli

Dr. Alicia Torriglia

Dr. Min Zhao

En Mars 2023, la FDA, l'autorité réglementaire qui autorise l'utilisation de médicaments aux Etats-Unis, a approuvé l'utilisation du SYFOVRE® en injection intravitréenne répétée tous les mois pour réduire la progression de l'atrophie géographique, forme avancée de la DMLA sèche. Que faut-il en attendre ? Quand ce médicament sera disponible en France ? Combien de temps faut-il traiter ? Quels patients pourront en bénéficier. Nous n'avons pas la réponse à toutes ces questions car nous devons attendre que les autorités de santé française donnent leur aval pour l'utilisation de ce médicament et acceptent son remboursement. Mais ce que nous savons c'est que chez les patients traités pendant deux ans, le médicament a ralenti d'environ 20% la progression de la zone de rétine qui ne voit plus. Si l'effet reste modéré, il est bien réel et ce traitement ouvre la voie pour de nombreux autres en cours d'évaluation. C'est surtout une révolution car pour la première

fois un médicament « *préventif* » est approuvé et cela va précipiter de nombreux développements. Il y a aussi de l'espoir pour les patients atteints de DMLA humide car deux nouveaux médicaments arrivent en France et seront disponibles avant la fin de l'année pour, d'une part, réduire la fréquence des injections et pour, d'autre part, être proposés aux patients qui répondent imparfaitement aux traitements disponibles. Ces nouvelles injections seront aussi disponibles pour les patients atteints de rétinopathie diabétique.

Ces innovations sont issues de recherches menées par des laboratoires académiques, qui ont apporté des éléments fondamentaux et des idées inédites. La collaboration entre

la recherche académique et les laboratoires pharmaceutiques est indispensable pour porter le fruit des recherches jusqu'au stade de l'innovation clinique et au patient.

Cette année, au grand congrès de l'ARVO à la Nouvelle-Orléans en mai 2023, les travaux du laboratoire dirigé par le Pr. Behar-Cohen ont fait l'objet d'une quinzaine de présentations, toutes innovantes et porteuses d'idées nouvelles, certaines déjà développées en collaboration avec des industriels pour permettre une transition rapide aux patients.

C'est grâce à vos dons et à votre soutien que les chercheurs continuent de travailler au service de la science et pour la santé visuelle de demain.



A quoi ont servi vos dons ?

Le budget prévisionnel voté à l'occasion de l'Assemblée Générale du 24/05/2022 et d'un montant de 30.000 € a permis le règlement des frais d'inscription de 4 chercheurs au Congrès Annuel de « *The Association for Research in Vision and Ophthalmology* ». Il a été aussi l'objet du renouvellement d'une hotte de culture et d'un incubateur pour la salle de culture humaine. Ces 2 achats respectivement de 9500 € et 10896 € ont fait l'objet d'une approbation par anticipation (*demandes au CA des 10/02/22 et 13/03/22*). La première demande concernait également la réparation d'une loupe binoculaire de marque Leica pour un montant de 500 €. Nous avons attribué un « **Prix Yves Pouliquen** », d'un montant de 3000 €, au titre de 2022, au Docteur Emilie Picard, pour son travail consacré à « Fer et glaucome ».

Nous avons également réglé l'achat de consommables et d'accessoires à l'usage de chercheurs du laboratoire (*Anticorps, étagères*), ainsi que l'acquisition d'un ordinateur commun pour la salle de réunion et la tenue des séminaires hebdomadaires (800 €). Enfin, nous avons couvert l'assurance contractée pour des essais cliniques au Service d'Ophtalmologie de l'Hôpital Necker (2250 €), ainsi que les dépenses habituelles inhérentes au fonctionnement du CRO (*achat de timbres, d'enveloppes et de cartouches d'imprimante*), auxquelles il a fallu ajouter cette année l'impression du bulletin d'information 2022 par Magenta Imprimerie (768 €).

majeurs d'une thérapie oculaire réussie. Un traitement réussi, c'est un traitement bien expliqué par le médecin, bien compris par le patient, bien administré et bien suivi. L'arrêt du traitement au bon moment est aussi un enjeu important pour éviter des effets indésirables non contrôlés.



CRC
CENTRE DE RECHERCHE
DES CORDELIERS

Autour de sa Directrice, le Professeur Francine Behar-Cohen, une partie de son équipe au Centre de Recherche des Cordeliers, composée de Chercheurs, Ingénieurs, Techniciens, Stagiaires et Etudiants de M2 ou en préparation d'une Thèse de Doctorat d'Université.



Merci à Patrick Desnos pour la mise en page du Bulletin.



Les perspectives de traitement de la DMLA sèche.

La Dégénérescence Maculaire liée à l'Age ou DMLA est un vieillissement pathologique de la rétine qui induit une perte progressive de la vision centrale.

par le Docteur J. Youale, Centre de recherche des Cordeliers, URMS1138, Équipe 17.

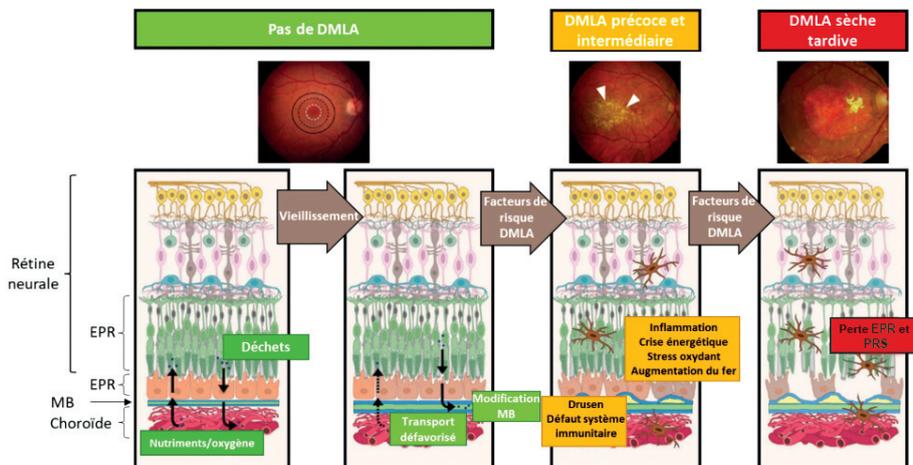
Cette maladie est la principale cause de perte de vision chez l'Homme, touchant environ 200 millions de personnes dans le monde (*1,5 million en France*) et potentiellement jusqu'à 300 millions de personnes en 2040.

Cette maladie chronique, évolutive et invalidante est causée par de multiples facteurs environnementaux (*tabagisme, alimentation*) et des mutations génétiques. On distingue deux formes de DMLA : la DMLA humide, forme pour laquelle les progrès de la recherche ont permis le développement de traitements généralement efficaces (*injections intravitréennes d'anti-angiogéniques*) et la DMLA sèche représentant autour de 80 % de la population de malades, pour laquelle il n'existait jusqu'à maintenant aucun traitement.

La DMLA sèche se caractérise par la perte progressive et irréversible de cellules de la rétine telles que les cellules de l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs.

L'épithélium pigmentaire forme une barrière constituant avec la membrane de Bruch l'une des principales protections de la rétine. Les photorécepteurs sont les cellules qui réceptionnent les signaux lumineux pour les transformer en un signal électrique compréhensible par le cerveau.

La progression de la DMLA sèche implique la dérégulation de nombreux systèmes de l'organisme notamment le **système visuel**, le **système immunitaire** et le **système de régulation du fer** ¹⁻³.



La DMLA sèche (figure adaptée de Armento et al., 2021)

EPR : épithélium pigmentaire de la rétine ; MB : membrane de Bruch ; PRS : Photorécepteurs.

La recherche intense menée au niveau mondial ouvre de nouvelles perspectives de traitements visant chacun de ces systèmes afin de ralentir la progression de la maladie, voire de reconstruire ou régénérer les cellules perdues de la rétine.

Régulation du système immunitaire : la voie du complément.

Les organes et les cellules du système immunitaire protègent le corps humain des infections et des maladies. Les troubles du système immunitaire se caractérisent principalement par une dérégulation de l'activité des protéines qui le composent.

Trente d'entre elles constituent ce qu'on appelle la voie du complément. L'activation en cascade de cette voie aboutit à l'élimination des agents pathogènes et des cellules en voie de mort. L'œil des patients atteints de DMLA est le siège d'une forte inflammation et d'une dérégulation des protéines du complément².

La recherche a montré qu'en restaurant la voie du complément, on évite la perte des cellules de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs. Des modulateurs de cette voie ont été développés par différents laboratoires : Zimura, inhibiteur de la pro-

respectées. L'antibiothérapie topique pré- ou post-injection n'est pas recommandée et ne réduit pas le risque d'infections.

Il est recommandé de bien rincer l'œil après l'injection avec un flacon de liquide de rinçage à usage unique et d'instiller des substituts de larmes pendant la journée afin de limiter l'inconfort qui est essentiellement dû aux anti-septiques.

Ce qu'il faut retenir :

Après l'injection, le patient peut voir des mouvements de produits dans l'œil et même percevoir des petites bulles noires, qui correspondent à des bulles d'air. Ceci est sans conséquence et s'estompe en 24 heures. La gêne occasionnée par l'injection disparaît généralement en 24 heures. Il est possible qu'une petite hémorragie au point d'injection, diffuse dans les jours qui suivent l'injection, occasionnant une hémorragie visible. Elle disparaîtra en 8-10 jours en

passant par différentes couleurs (*bleu-vert, jaune*).

Si des douleurs apparaissent, associées ou non à une nouvelle rougeur et à une baisse de la vision, présentez-vous sans aucun délai aux urgences ophtalmologiques de l'hôpital le plus proche et / ou joignez votre ophtalmologiste. Il peut s'agir d'une infection qui doit être traitée en urgence.

Du fait de l'élimination rapide des médicaments injectés, il est nécessaire de répéter les injections à un rythme défini par votre ophtalmologiste et individualisé pour chaque personne. Si ce rythme n'est pas respecté, le médicament risque de ne pas avoir l'effet escompté.

Le maintien de la vision dépend de l'application stricte du plan de traitement qui vous est proposé.

Conclusions :

Administrer tout médicament par la voie qui permet d'obtenir des concentrations efficaces au niveau de son site d'action est l'un des enjeux

phénomène de « trop-plein » dans le cul-de-sac conjonctival et le collyre en excès va ruisseler sur la joue. Il n'y a donc pas de risque de surdosage.

Si plusieurs gouttes différentes sont administrées, il faut respecter un délai de quelques minutes entre les deux applications. Si une pommade ou un gel ophtalmique ont également été prescrits, ils doivent être appliqués après les gouttes.

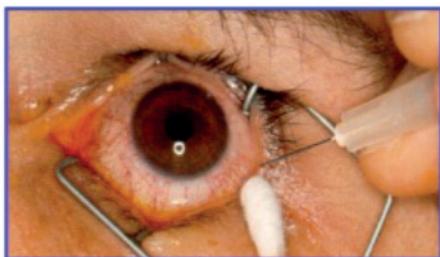
◇ Les injections autour de l'œil.

L'administration de médicaments par injections autour de l'œil est pratiquée par l'ophtalmologiste dans son cabinet ou en milieu hospitalier. Ces voies sont parfois indiquées en cas d'inflammation oculaire ou de maladies de la rétine. Des effets secondaires généraux ne sont pas rares.

◇ Les injections intravitréennes.

La voie intravitréenne est devenue la principale voie d'administration des médicaments pour traiter les maladies rétinienne. Elle permet l'in-

jection dans le vitré de corticoïdes, d'antibiotiques et antiviraux, de protéines thérapeutiques, d'implants biodégradables ou non et l'implantation de réservoirs de médicaments (*Figure 4*).



Les injections intravitréennes se pratiquent en France dans un cadre réglementaire strict. Plus de 1 million d'injections sont réalisées chaque année en France.

L'injection se pratique avec une aiguille 30G ou 32,5G ou avec des injecteurs dédiés aux injections d'implants, à 3,5-4 mm du limbe. Le volume injecté est bien contrôlé pour éviter une augmentation de la pression oculaire.

La fréquence de survenue d'infection (endophtalmie) est faible (0,02 à 0,04%) quand les conditions strictes d'asepsie (*port du masque en particulier*) et d'antisepsie (*povidone iodée, bétadine* ®) sont

téine C5, et Pegcetacoplan, inhibiteur de la protéine C3. Ce dernier est autorisé aux USA depuis 2023 pour le traitement de la forme sèche de la DMLA⁴. Les études cliniques montrent que ces modulateurs pourraient préserver partiellement la vision des patients^{5,6}.

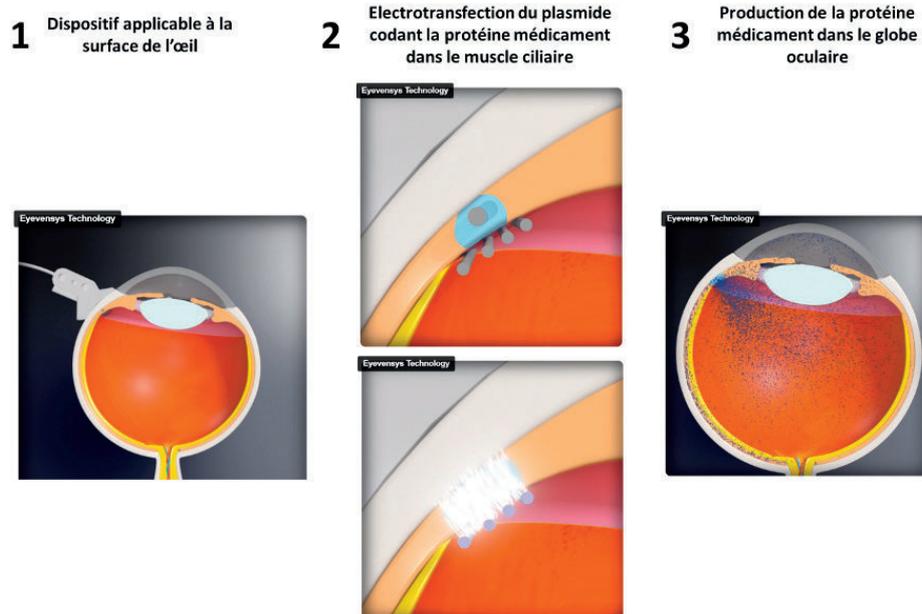
Régulation du fer de l'organisme.

Le fer est un élément indispensable de l'organisme vivant. Il participe à de multiples processus cellulaires indispensables à son développement, son activité et sa survie. Cependant, un excès de fer dans l'organisme entraîne la mort des cellules. Dans l'œil, cet excès participe aux dysfonctionnements associés à la DMLA sèche aboutissant à la mort des cellules de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs^{1,3}. La recherche menée par le Dr. Emilie Picard dans le laboratoire du Pr. Francine Behar-Cohen ouvre de nouvelles perspectives de traitement de la DMLA sèche en réduisant le fer accumulé dans l'œil, grâce à un chélateur naturel

(*qui le piège*) : **la Transferrine**¹.

Le laboratoire de recherche du Pr Behar-Cohen a développé, avec la société Eyevensys qu'elle a elle-même fondée, un système original de thérapie génique non virale. Un applicateur posé sur l'œil du patient permet l'injection dans le muscle ciliaire de l'œil d'un fragment d'ADN codant pour une protéine-médicament. L'œil est ainsi transformé en un bioréacteur produisant lui-même la protéine-médicament à l'endroit où elle est nécessaire⁷.

Une collaboration récente entre le Dr Emilie Picard et la société Eyevensys montre que la production de Transferrine par l'œil réduit l'accumulation toxique de fer ainsi que l'inflammation, le stress oxydant, la mort des cellules de la rétine (*épithélium pigmentaire et photorécepteurs*) et les troubles visuels associés à la DMLA sèche^{8,9}. Ce traitement fait l'objet actuellement d'une étude clinique menée par Eyevensys, en Europe et aux Etats-Unis¹⁰.



Dispositif de délivrance de la société Eyevensys⁷
(Figures tirées de la vidéo commerciale de la société Eyevensys)

Transplantation de nouvelles cellules.

La perte des cellules de la rétine au cours de la DMLA sèche est irréversible. Pour y pallier, la recherche se focalise sur la transplantation de cellules saines dans l'œil des patients, même à des stades très avancés de la maladie.

Dans un premier temps, un prélèvement sanguin est réalisé sur le patient, afin de transformer des cellules de son sang en cellules souches pluripotentes

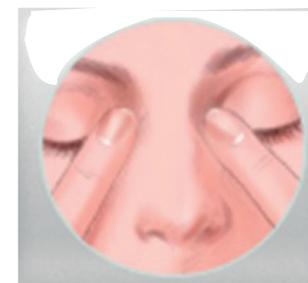
(cellules non différenciées pouvant être transformées en n'importe quel type cellulaire du corps humain). Dans un second temps, les nouvelles cellules souches pluripotentes saines sont reprogrammées en cellules de l'épithélium pigmentaire. Enfin, à l'occasion d'une intervention chirurgicale, les nouvelles cellules de l'épithélium pigmentaire sont injectées dans l'œil du patient afin de remplacer les cellules rétinienne perdues.

- Poser le bouchon sur le côté et sur une surface propre.
- Manipuler le flacon sans jamais toucher son embout avec les doigts.

Pour une **utilisation efficace**, il faut procéder selon les étapes suivantes :

1. Si les yeux présentent des sécrétions épaisses, nettoyer à l'aide d'une compresse en particulier le coin interne de l'œil, du côté du nez. Celui-ci doit être propre et débarrassé de toute sécrétion pour que le collyre puisse pénétrer.

5. Une fois la goutte instillée, relâcher la paupière et fermer l'œil.
6. Appuyer légèrement avec le doigt sur le coin interne de l'œil (proche du nez), pendant une quinzaine de secondes (Figure 3).



2. Incliner légèrement la tête vers l'arrière.
3. Abaisser la paupière inférieure de l'œil à traiter et regarder vers le haut.
4. Approcher l'embout du flacon de son œil, et déposer dans le cul-de-sac conjonctival, une goutte de collyre sans toucher l'œil (Figure 2).



◇ Ne mettez jamais plus de gouttes ophtalmiques que ce qui est convenu, le traitement ne sera pas plus efficace.

◇ Respectez les délais d'application si vous devez mettre plusieurs gouttes de collyre.

◇ Si une goutte de collyre tombe en partie à côté de l'œil ou coule sur la joue, appliquez-en une autre.

◇ En cas de doute, mieux vaut instiller plusieurs fois la goutte que l'inverse. Dans tous les cas, si la goutte avait été correctement déposée, le volume de la seconde va induire un

gouttes comme dans les œdèmes rétiniens qui peuvent survenir après des chirurgies de la cataracte. Bien qu'administrés sous forme de « petites gouttes », les collyres sont de véritables médicaments. Ils peuvent aussi induire des effets secondaires généraux, cardiovasculaires, respiratoires, des allergies et parfois même des effets qui menacent la vie. Il faut être très vigilant chez les jeunes enfants et les personnes âgées et respecter les doses car les effets secondaires généraux peuvent être majorés.

Pour conserver les médicaments dans des flacons qui sont ouverts et maintenus à l'air ambiant pendant plusieurs jours ou semaines, des conservateurs et antiseptiques sont introduits dans les collyres. Ces additifs, instillés de façon répétée pendant plusieurs années finissent par induire une toxicité bien reconnue aujourd'hui. Ils incitent à l'utilisation de flacons avec filtres ou à des unidoses qui sont jetées à la fin de la journée.

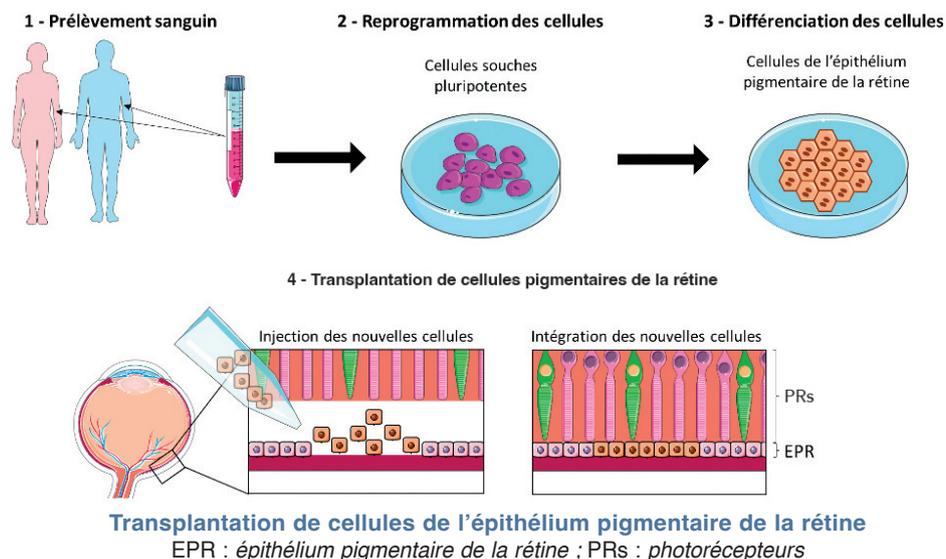
Ce qu'il faut retenir :

- Les gouttes sont de véritables médicaments avec des effets bénéfiques mais aussi de potentiels effets secondaires.
- Respecter la posologie et la durée du traitement.
- Ne pas « passer » un collyre à une autre personne.
- Ne pas administrer chez l'enfant des collyres prescrits à des adultes.
- Ne pas laisser traîner les collyres à la portée des enfants.
- Ne pas utiliser de collyres ou tubes ouverts depuis plus de 15 jours.

Précautions pratiques à prendre avant l'emploi d'un collyre :

- S'assurer que vous avez dans les mains le bon collyre.
- S'assurer que le flacon n'est ni endommagé, ni périmé, ni ouvert depuis plus de 15 jours (ou 28 jours pour certains collyres).
- Agiter doucement le flacon pour bien mélanger le médicament.
- Noter la date à laquelle le flacon de collyre a été ouvert et / ou « reconstitué ».

Les premiers résultats d'une étude clinique menée chez des patients atteints de DMLA sèche montrent une bonne intégration des nouvelles cellules dans la rétine et une récupération visuelle prometteuse^{11,12}.



Bibliographie

1. Picard, E., Daruich, A., Youale, J., Courtois, Y. & Behar-Cohen, F. From Rust to Quantum Biology: The Role of Iron in Retina Physiopathology. *Cells***9**, 705 (2020).
2. Armento, A., Ueffing, M. & Clark, S. J. The complement system in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci***78**, 4487–4505 (2021).
3. Courtois, Y., Youale, J., Behar-Cohen, F. & Picard, É. La dégénérescence maculaire liée à l'âge: La piste du fer. *Med Sci (Paris)***36**, 616–625 (2020).
4. Inc, A. P. FDA Approves SYFOVRE™ (pegcetacoplan injection) as the First and Only Treatment for Geographic Atrophy (GA), a Leading Cause of Blindness. *GlobeNewswire News Room* <https://www.globenewswire.com/news-release/2023/02/17/2610967/0/en/FDA-Approves-SYFOVRE-pegcetacoplan-injection-as-the-First-and-Only-Treatment-for-Geographic-Atrophy-GA-a-Leading-Cause-of-Blindness.html> (2023).
5. Thomas, C. N. et al. Emerging therapies and their delivery for treating age-related macular degeneration. *British Journal of Pharmacology***179**, 1908–1937 (2022).
6. Liao, D. S. et al. Complement C3 Inhibitor Pegcetacoplan for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Phase 2 Trial. *Ophthalmology***127**, 186–195 (2020).
7. Technology – Eyevensys. <https://eyevensys.com/technology/>.
8. Bigot, K. et al. Transferrin Non-Viral Gene Therapy for Treatment of Retinal Degeneration. *Pharmaceutics***12**, 836 (2020).
9. Picard, E. et al. Targeting iron-mediated retinal degeneration by local delivery of transferrin. *Free Radical Biology and Medicine***89**, 1105–1121 (2015).
10. EYS611 – Eyevensys. <https://eyevensys.com/ey611/>.
11. da Cruz, L. et al. Phase 1 clinical study of an embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium patch in age-related macular degeneration. *Nat Biotechnol***36**, 328–337 (2018).
12. Ahmed, I., Johnston, R. J. & Singh, M. S. Pluripotent stem cell therapy for retinal diseases. *Ann Transl Med***9**, 1279 (2021).



Lauréate du Prix Y. Pouliquen 2022 décerné par le CRO.

Fer et glaucome.

par le Docteur Emilie PICARD,
Centre de recherche des Cordeliers, URMS1138, Équipe 17.

Depuis de nombreuses années, notre équipe cherche à comprendre le rôle du fer dans la physiopathologie de la rétine, l'implication de son accumulation dans les processus pathogéniques impliqués dans les maladies dégénératives de la rétine et à démontrer que la transferrine, protéine naturelle qui séquestre et transporte le fer, est une molécule avec un fort potentiel thérapeutique.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés au rôle du fer dans les cellules ganglionnaires de la rétine, et à l'efficacité de la transferrine dans des modèles de glaucome, maladie de l'œil qui atteint les cellules ganglionnaires.

Nous avons réalisé une revue bibliographique des données publiées reliant le fer et le glaucome soulignant ainsi un lien entre la perturbation de l'homéostasie du fer et la

physiopathologie du glaucome chez l'homme. Pour la première fois, nous avons montré que le fer s'accumule au niveau du nerf optique et des cellules ganglionnaires. Il y a aussi une relocalisation du fer dans la rétine externe. Le fer, normalement présent dans les segments des cônes et dans les pieds des cellules gliales de Müller dans les rétines de patients sains, est retrouvé uniquement dans les cellules gliales de Müller dans les rétines de patients glaucomateux.

Afin d'étudier l'efficacité de la transferrine à protéger les cellules ganglionnaires au cours du glaucome, nous avons mis au point un modèle ex vivo de glaucome en soumettant des explants de rétines de rats à différents stress mimant les mécanismes physiopathologiques retrouvés dans le glaucome : une intoxication par le fer

quelques indications limitées. En effet, leur emploi n'offre habituellement pas une concentration suffisante pour obtenir un effet du médicament dans l'œil, et expose à des effets indésirables généraux alors que seul l'œil est atteint. On utilise des injections par voie veineuse ou des injections sous-cutanées de protéines recombinantes pour induire une immunosuppression systémique ou pour traiter une maladie inflammatoire générale dont l'atteinte oculaire est l'une des manifestations cliniques. En cas d'infection oculaire sévère, les barrières hémato-rétiniennes sont rompues et certains antibiotiques, injectés à forte dose, peuvent atteindre des concentrations efficaces dans l'œil. Ces traitements nécessitent des hospitalisations du fait des risques associés et de la gravité de la maladie.

On administre également classiquement par voie orale des compléments alimentaires, aussi appelés des aliments. Ceci est logique car

ils viennent compléter des substances d'origine alimentaire à des doses qu'aucune alimentation classique ne permettrait d'atteindre. Par exemple, pour obtenir les doses de pigments xanthophylles contenues dans des gélules prescrites en complément alimentaire dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), il faudrait manger des tonnes de brocolis ou de tomates.

La voie topique.

L'instillation de gouttes, l'application de gel ou de pommade, sont largement utilisées et sont efficaces pour traiter les maladies qui touchent la partie antérieure de l'œil, telles que des sécheresses oculaires, des conjonctivites, certains abcès de la cornée et des inflammations de la partie antérieure de l'œil. La voie locale par gouttes est aussi utilisée pour abaisser la tension intraoculaire dans le traitement du glaucome. Dans certaines atteintes de la rétine, l'ophtalmologiste prescrit aussi des

maladie. Ceci peut expliquer qu'un médicament efficace à un moment, devient inefficace pour un même patient à un autre stade de la maladie.

Comment franchir les barrières oculaires pour traiter efficacement ?

En fonction de la maladie oculaire et donc de l'endroit de l'œil qui est atteint, et en fonction des caractéristiques physico-chimiques des médicaments, l'ophtalmologiste doit choisir la voie d'admini-

nistration et le médicament qui permettent d'offrir la meilleure disponibilité au niveau de son site d'action, la moindre exposition générale et le risque minimal de toxicité par surdosage. Plusieurs voies d'administration sont possibles et utilisées en pratique courante de nos jours: voie générale, locale, locorégionale et intravitréenne. D'autres voies sont utilisées pour administrer des médicaments d'exception, comme la voie sous-rétinienne ou supra-choroïdienne (Fig.1).

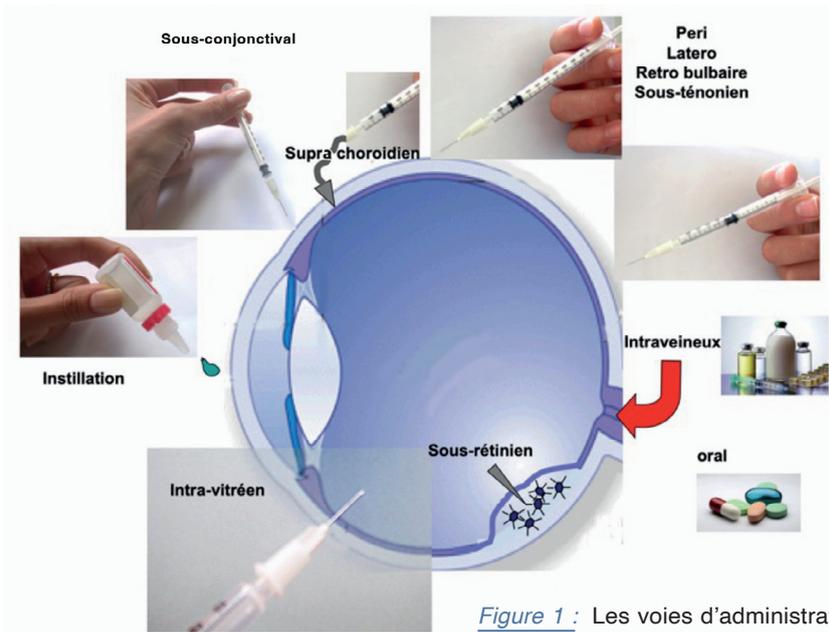


Figure 1 : Les voies d'administration

Les voies générales.

Les voies d'administration générales sont très rarement utilisées et restreintes à

(Figure 1), une excitotoxicité médiée par l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA) et une hypoxie induite par du Chlorure de Cobalt. Le traitement

avec la transferrine diminue la perte des cellules ganglionnaires (Fig. 1), en réduisant l'apoptose, la nécrose et la ferroptose, qui sont 3 types de

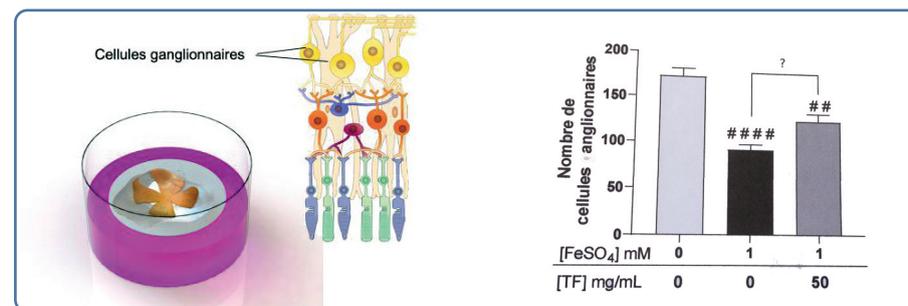


Figure 1 :

Sur des organocultures de rétines de rats utilisées comme modèle ex vivo de glaucome, l'ajout de Transferrine (TF) préserve les cellules ganglionnaires de la mort induite par le fer ($FeSO_4$). # Différences statistiquement significatives par rapport au groupe témoin (rétines non stressées non traitées); * Différence statistiquement significative par rapport aux rétines stressées mais non traitées.

mort cellulaire. Dans un modèle in vivo de glaucome induit par l'augmentation de la pression intra-oculaire obtenue en injectant des billes dans la chambre antérieure,

au niveau de l'angle irido-cornéen (Figure 2), l'injection intravitréenne (dans l'œil) de transferrine préserve la densité des cellules ganglionnaires et de leurs axones (Fig. 2).

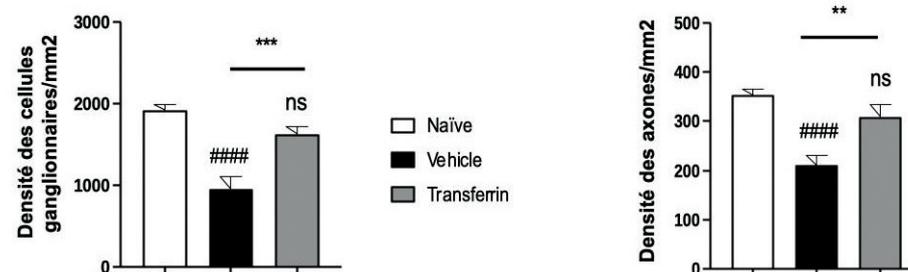


Figure 2 :

Dans un modèle in vivo de glaucome induit chez le rat, par augmentation de la pression intraoculaire, l'injection dans l'œil de Transferrine (TF) protège les cellules ganglionnaires et leurs axones. # Différences statistiquement significatives par rapport au témoin sans traitement; * Différences statistiquement significatives par rapport au groupe traité par une injection de véhicule sans transferrine; ns Différences non significatives entre le groupe naïve (rétines normales, sans induction du glaucome et sans traitement) et le groupe avec induction du glaucome et traitement par la Transferrine.

En conclusion, cette étude a permis de confirmer que le fer joue un rôle dans la pathogenèse du glaucome et que la transferrine, en liant le fer, protège contre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le glaucome et préserve les cellules ganglionnaires.

Les perspectives thérapeutiques sont prometteuses quant à l'utilisation future de la transferrine dans le traite-

ment des différentes formes de glaucome.

Cet article a été publié en octobre 2022 dans le journal « *International Journal of Molecular Sciences* », de facteur d'impact 6,208. Les auteurs sont *Jenny Youale, Karine Bigot, Bindu Kodati, Thara Jaworski, Nana Yaa Nsiah, Nathaniel Pappenhagen, Denise Inman, Francine Behar-Cohen, Thierry Boret, et Emilie Picard.*



Les voies d'administration des médicaments en ophtalmologie.

La pénétration des médicaments dans les tissus et milieux oculaires est un enjeu majeur pour l'obtention d'un effet thérapeutique.

par le Professeur Francine Behar-Cohen,
Centre de recherche des Cordeliers, URMS1138, Équipe 17.

L'œil est en effet un prolongement direct du système nerveux central, en lien direct avec le monde extérieur et on oublie parfois que la rétine est un élément du cerveau, aussi protégé que le cerveau. Quelle que soit la méthode choisie par le médecin pour atteindre les tissus à l'intérieur de l'œil et même à la surface de l'œil, il est confronté au problème du franchissement des barrières oculaires.

Les barrières oculaires :

Quelles sont ces barrières ?
Il ne faut pas se représenter les barrières comme des

murs infranchissables, fixes et définitifs.

Les barrières sont un ensemble de constituants

structurels, dynamiques et fonctionnels. Elles incluent le clignement des paupières, le film lacrymal et la réaction de production des larmes face à une agression de la surface oculaire, l'innervation sensitive de la surface oculaire, la structure même des tissus qui forment des filtres au passage des molécules. Tous ces éléments sont responsables de la dilution du médicament instillé dans une goutte.

Ces barrières sont aussi formées par les jonctions entre les cellules et les milliers de protéines spécialisées dans les transports des molécules qui sont présentes à la surface des cellules. Ainsi, un médicament ingéré par voie orale ou administré par voie générale par injection, se trouve bloqué à l'entrée des milieux et tissus oculaires car ces barrières protègent aussi l'œil de substances toxiques produites par l'organisme et qui risqueraient d'être pathogènes. Mais si les barrières sont un obstacle à la pénétration des médicaments dans l'œil, elles sont aussi un avantage

pour les médicaments que l'on administre dans l'œil par des injections dans le vitré pour traiter les maladies de la rétine. En effet, c'est grâce aux barrières oculaires que des médicaments restent dans l'œil et ne passent qu'à très faible dose dans la circulation générale après injection intravitréenne. C'est la raison pour laquelle il est possible d'administrer des corticoïdes dans le vitré chez des patients diabétiques, alors que ces médicaments sont contre-indiqués en cas de diabète, quand ils sont administrés par d'autres voies.

Les barrières et leurs jonctions se forment au cours du développement, elles sont immatures chez le prématuré et chez le jeune enfant, évoluent au cours du vieillissement et se détériorent dans des conditions pathologiques au cours des maladies oculaires. Ainsi, la pénétration des médicaments varie en fonction des maladies et de leurs stades évolutifs. Il peut donc y avoir des toxicités des médicaments et une efficacité qui varie en fonction de l'évolution de la