



PAR LE **DOCTEUR JEAN-PIERRE LAGACÉ**  
OPTOMÉTRISTE, M.Sc.



AMERICAN ACADEMY  
OF OPHTHALMOLOGY®

## Un médicament contre le diabète pourrait protéger contre la DMLA

Une nouvelle étude montre que la metformine peut réduire le risque de dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Des chercheurs de Taïwan ont démontré que les personnes atteintes de diabète de type 2 qui prenaient un médicament courant contre le diabète, la metformine, présentaient un taux de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) beaucoup plus faible. L'étude suggère que les effets anti-inflammatoires et antioxydants de la metformine peuvent protéger contre la DMLA alors qu'elle contrôle le diabète. La recherche sera présentée à l'AAO 2018, le 122<sup>e</sup> congrès annuel de l'*American Academy of Ophthalmology*.

On sait depuis longtemps que l'inflammation et le stress oxydatif jouent un rôle clé dans le développement du diabète et de la DMLA. Parce que la metformine supprime l'inflammation et le stress oxydatif, des chercheurs de Taïwan ont émis l'hypothèse que le médicament contre le diabète pourrait également protéger contre la DMLA, l'une des principales causes de cécité chez les Américains de plus de 50 ans, touchant environ 2,1 millions de personnes dans le pays.

À l'aide de la base de données de la *Taiwan National Health Insurance Research Database*, les chercheurs ont recueilli des données sur tous les patients ayant récemment reçu un diagnostic de diabète de type 2 entre janvier 2001 et décembre 2013, en les divisant en deux groupes : ceux qui ont pris de la metformine (45524 patients) et ceux qui n'en ont pas pris (22681 patients). Après avoir suivi les deux groupes pendant 13 ans, les chercheurs ont constaté que les patients du groupe de la metformine présentaient un risque significativement plus faible de DMLA. Deux fois moins de patients du groupe traité par la metformine étaient atteints de DMLA que ceux du groupe témoin.

**« Notre étude est la première à révéler l'effet protecteur de la metformine sur le développement de la DMLA », a déclaré le chercheur principal, le Dr Yu-Yen Chen, M.D. « Bien que d'autres études soient nécessaires pour déterminer comment la metformine protège contre le développement de la DMLA, c'est un développement passionnant pour les patients à risque »**

La DMLA est une maladie complexe qui touche la génétique, l'environnement, les facteurs liés au mode de vie, comme le tabagisme et l'alimentation, et les maladies systémiques, comme les maladies cardiaques. L'évolution de la maladie n'est pas entièrement comprise, mais les chercheurs ont démontré que le stress oxydatif et l'inflammation jouent un rôle crucial dans le développement et la progression de la DMLA. Il a été démontré que la formation de drusen, le premier résultat clinique, résulte d'une réponse inflammatoire localisée.



## Candorvision présente la première et la seule suspension au Canada contenant des liposomes pour l'hygiène quotidienne des paupières

Candorvision, mieux connue pour la gamme de gouttes pour les yeux sans agent de conservation HYLO®, entre maintenant dans le soin et l'hygiène quotidiens des cils, des paupières et du bord des paupières.



Candorvision est fière d'annoncer le lancement de CALMO® soin des paupières, la première suspension au Canada contenant des liposomes, sans parfum, sans paraben et sans tensioactif (savon), pour le soin et l'hygiène quotidiens des cils, des paupières et du bord des paupières.

Jusqu'à maintenant, la pratique courante en matière d'hygiène des paupières était l'utilisation de produits contenant des agents tensioactifs (savon).

Les tensio-actifs présents dans le shampoing pour bébé ou d'autres nettoyants pour les paupières peuvent éliminer les lipides physiologiques produits par les glandes de Méibomius et ainsi détruire la couche lipidique du film lacrymal. Le nouveau CALMO® soin des paupières contient des liposomes qui nettoient en douceur et efficacement les bords des paupières et ont un effet stabilisateur sur la couche lipidique du film lacrymal.

.....  
**Une étude comparative entre le shampoing pour bébés et les suspensions contenant des phospholipides (liposomes), publiée dans la revue allemande *Ophthalmologie* conclut que «... les patients utilisant une solution phospholipide-liposome pour l'hygiène des paupières ont démontré un bénéfice clinique nettement supérieur...» (Khairuddin R, Hueber A, *Ophthalmologie* 2013)\*.**  
.....

Une hygiène régulière des cils, des paupières et des bords des paupières est une recommandation courante pour les patients atteints de blépharite, de rosacée oculaire, de conjonctivite et de sécheresse oculaire. Les patients atteints de ces affections oculaires qui utilisent CALMO® soin des paupières peuvent bénéficier de la sensation douce, non grasse et confortable après l'hygiène quotidienne des paupières. Les patients qui portent du maquillage peuvent également bénéficier de CALMO® soin des paupières, rendant le démaquillage des yeux/du mascara plus confortable, sans affecter négativement la couche lipidique du film lacrymal.

**« CALMO® soin des paupières est approuvé par des millions de patients en Allemagne et en Europe », a déclaré le Dr Frank Heidemann, président de Candorvision.**

«Maintenant, les patients canadiens peuvent bénéficier d'une suspension nettoyante douce et efficace pour les paupières, qui convient aux peaux sensibles en raison de l'absence de parabènes, de parfums, de tensioactifs et d'autres irritants.»

Candorvision a publié une vidéo sur l'utilisation optimale de CALMO soin des paupières pour le nettoyage et l'élimination des débris oculaires et du maquillage autour des yeux, disponible sur le site web de Candorvision.

#### À propos de Candorvision

Candorvision (une division de Candorpharm Inc.) a été fondée en 2012 par le Dr Frank Heidemann. Pharmacien germano-canadien, le Dr Heidemann était l'ancien chef de Sandoz au Royaume-Uni. Auparavant, il était président et chef de la direction de Rhoxalpharma au Canada. Il est revenu à Montréal avec sa famille pour fonder Candorpharm dans le but de mettre à la disposition des Canadiens des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux européens éprouvés.

La société a l'intention de lancer de nouveaux produits dans les prochaines années.

#### Pour plus d'information :

■ **Carlos Lander**, chef de marketing  
Candorvision, une division de Candorpharm Inc  
514-380-5270, poste 237  
marketing@candorvision.com



**Johnson & Johnson Vision annonce que Santé Canada a délivré une licence d'appareil médical pour la lentille cornéenne ACUVUE OASYS avec technologie Lumino-intelligente Transitions, une première en son genre**

Développée dans le cadre d'un partenariat stratégique avec Transitions Optical, cette lentille cornéenne, première en son genre, s'adapte parfaitement aux changements de luminosité tout en offrant une vision apaisante toute la journée.

Johnson & Johnson Vision a annoncé qu'ACUVUE OASYS avec Transitions a obtenu une licence d'appareil médical de Santé Canada. ACUVUE OASYS avec technologie Lumino-intelligente Transitions est une lentille cornéenne, première en son genre au Canada, qui offre des avantages au-delà de la correction de la vue, en réduisant l'exposition à la lumière vive à l'intérieur comme à l'extérieur. Ces lentilles sont indiquées pour l'atténuation de la lumière vive.

.....  
**Ces lentilles cornéennes fonctionnent en s'ajustant rapidement et parfaitement de claires à foncées en fonction des changements de luminosité, et ce, en équilibrant la quantité de lumière qui pénètre dans l'œil, y compris le filtrage de la lumière bleue et le blocage des rayons UV. ACUVUE OASYS avec Transitions a créé et défini une toute nouvelle catégorie de lentilles cornéennes qui répondra aux besoins non satisfaits des patients.**  
.....

« ACUVUE OASYS avec Transitions est le résultat de plus de dix ans de développement de produits et de nombreux essais cliniques auprès de plus de 1000 patients », affirme Ted Lachmansingh, directeur commercial de Johnson & Johnson Vision au Canada.

« Cette lentille cornéenne, première en son genre, a été conçue grâce à une recherche approfondie des besoins liés au style de vie des consommateurs et fournit une solution aux porteurs ayant un mode de vie actif et moderne pour les aider à gérer la lumière. »

Une variété de conditions d'éclairage de la vie quotidienne, allant de la lumière artificielle aux rayons UV, peut avoir un impact sur le confort des yeux et sur la vue. ACUVUE OASYS avec Transitions s'adapte activement aux conditions d'éclairage qui se produisent durant la journée de manière à bien équilibrer la quantité de lumière qui touche l'œil, tout en aidant les yeux à mieux s'ajuster aux changements de luminosité qu'en l'absence de lentilles.

**Ce partenariat stratégique entre Johnson & Johnson Vision Care, Inc. et Transitions Optical combine les forces respectives de chaque entreprise. Bien qu'ACUVUE soit le leader mondial en lentilles cornéennes, Transitions Optical est le principal fournisseur de lentilles photochromiques (intelligentes adaptatives) à travers le monde.**

Les deux entreprises travaillent à la recherche et à l'élaboration d'innovations en matière de soins de la vue de première qualité.

Cette étape marquante en réglementation est un pas important vers l'accomplissement de la vision de Johnson & Johnson d'aider les gens à mieux voir, à mieux se connecter et à mieux vivre. Cette lentille réutilisable à remplacer aux deux semaines sera offerte sur le marché en 2019.



## Est-il possible de restaurer la vision après un glaucome ?

De nouvelles recherches suggèrent que l'insuline topique pourrait rétablir le fonctionnement des cellules ganglionnaires de la rétine endommagées par le glaucome.

Le traitement du glaucome s'est largement concentré sur la prévention, en retardant la progression de la maladie pour préserver la vision et arrêter les lésions permanentes du nerf optique.

Cependant, de nouvelles recherches présentent le potentiel d'une thérapie réparatrice.

Un article publié dans la revue Brain décrit comment l'insuline, sous forme de gouttes ophtalmiques, a conduit à la régénération des cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR) dendrites, qui reçoivent l'information des photorécepteurs et permettent la restauration de la fonction rétinienne<sup>1</sup>.

Il y a dix ans, Adriana Di Polo, Ph. D., professeure au Département des neurosciences de l'Université de Montréal, Québec, Canada, a décrit ses travaux sur la régénération axonale dans le domaine du glaucome et d'autres types de maladies neurodégénératives.

**« Nous savons que l'axone est une partie importante du neurone nécessaire à la neurotransmission, un processus très important », a déclaré la Dre Di Polo. « Cependant, presque rien n'était connu au sujet des dendrites, de l'autre côté des neurones et de leur capacité à se régénérer après une lésion du nerf optique. Nous avons pensé que, pour rétablir la fonction des cellules ganglionnaires rétiniennes et du circuit rétinien, les deux côtés du neurone doivent fonctionner pour que le flux de l'information puisse passer. »**

« Au début, c'était une question scientifique basée sur la curiosité : Les dendrites peuvent-elles se régénérer ? » La professeure a poursuivi. « Après toutes ces années, nous avons finalement démontré que les neurones des mammifères ont la capacité de se régénérer, non seulement les axones dans certaines circonstances, mais aussi les dendrites. Les dendrites peuvent être plus faciles à régénérer que les axones parce que, au moins dans la rétine, les dendrites des cellules ganglionnaires sont plus proches des neurones cibles avec lesquels elles doivent établir des connexions; c'était donc un système propice pour tester cette question. »

Qu'est-ce qui a amené la Dre Di Polo et ses co-chercheurs à tester l'insuline dans ce processus de régénération ? La Dre Di Polo a cité une étude de son laboratoire publiée en 2015 dans laquelle elle a identifié une protéine intracellulaire clé à l'intérieur des neurones, connue sous le nom de cible mammifère de la rapamycine (mTOR), une kinase qui régule plusieurs fonctions cellulaires, dont la croissance<sup>2</sup>. « Nous avons précédemment démontré que cette protéine particulière, la mTOR, était importante pour le maintien des dendrites après une lésion du nerf optique », a déclaré la Dre Di Polo. L'équipe s'est ensuite demandée, dans le contexte de vouloir stimuler la régénération de ces cellules, quel facteur pourrait stimuler mTOR et ses complexes.

Il s'avère que c'était de l'insuline. La possibilité que l'insuline joue un rôle dans la neurodégénérescence du glaucome, dans le contexte d'une altération de la signalisation de l'insuline ou de la résistance à l'insuline, a également été suggérée<sup>3,4</sup>.

La Dre Di Polo et ses collègues chercheurs, comme le décrit l'article récemment publié, ont vérifié si l'administration topique ou systémique d'insuline avait un effet régénérateur sur les dendrites dans un modèle murin de coupe transversale aiguë du nerf optique pour endommager sélectivement les axones des cellules ganglionnaires rétiniennes. Ils ont utilisé l'insuline humaine fabriquée synthétiquement, qui est déjà approuvée et utilisée par les patients diabétiques, la formulant comme collyre pour cette administration. Après avoir observé une rétraction dendritique chez les souris, les chercheurs ont administré de l'insuline ou le véhicule témoin. «Les cellules ganglionnaires rétiniennes traitées par véhicule présentaient des tonnelles dendritiques rétrécies avec beaucoup moins de branches. En revanche, l'administration d'insuline, indépendamment de la voie d'administration, a favorisé une régénération robuste de la dendrite des cellules ganglionnaires rétiniennes et a rétabli la longueur, la surface de l'arbre et la complexité du processus», ont rapporté Agostinone et ses collaborateurs.

**En d'autres termes, la recherche a démontré l'effet robuste de l'insuline pour régénérer les tonnelles dendritiques des cellules ganglionnaires rétiniennes et rétablir la fonction de ces cellules. Des essais électrophysiologiques sous forme d'électrorétinogramme ont montré une forte récupération des réponses déclenchées par la lumière après un traitement à l'insuline.**

Quant aux effets secondaires de l'insuline appliquée par voie topique, la Dre Di Polo a dit qu'ils n'ont pas observé de rougeur, d'inflammation ou d'effet hypoglycémiant. Un élément d'information qui manque encore est de savoir si le comportement visuel, la vision réelle, sera restauré. La Dre Di Polo et son équipe mènent actuellement ces expériences.

De plus, les chercheurs établissent des collaborations pour mettre à l'essai des thérapies dans un modèle primate non humain du glaucome, qui serviront à la conception d'un essai clinique chez l'humain. «J'espère que nous pourrons bientôt mettre au point une étude clinique intelligente pour tester la capacité de l'insuline à restaurer la vision dans le glaucome et, je l'espère, faire avancer les choses dans l'intérêt des patients», a déclaré la Dre Di Polo.

**La Dre Di Polo a également indiqué que ces résultats pourraient avoir des répercussions sur d'autres maladies neurodégénératives avec pathologie dendritique comme la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.**

## RÉFÉRENCES

1. Agostinone J, et al. Insulin signalling promotes dendrite and synapse regeneration and restores circuit function after axonal injury. *Brain*. 2018;141:1963-1980.
2. Agostinone J, Di Polo A. Retinal ganglion cell dendrite pathology and synapse loss: implications for glaucoma. *Prog Brain Res*. 2015;220:199-216.
3. Faiq MA, Dada T. Diabetes type 4: A paradigm shift in the understanding of glaucoma, the brain specific diabetes and the candidature of insulin as a therapeutic agent. *Curr Mol Med*. 2017;17:46-59.
4. Dada T. Is glaucoma a neurodegeneration caused by central insulin resistance: diabetes type 4? *J Curr Glaucoma Pract*. 2017;11:77-79.

<http://digital.eyeworld.org/i/1054373-dec-2018/44?m4=>



## Une nouvelle thérapie génique corrige une forme de dégénérescence maculaire héréditaire dans un modèle canin

Des chercheurs de l'Université de Pennsylvanie ont mis au point une thérapie génique qui traite avec succès une forme de dégénérescence maculaire dans un modèle canin. Ce travail ouvre la voie à l'application des résultats à une thérapie humaine pour une maladie héréditaire qui entraîne une perte progressive de la vision centrale et qui n'est actuellement pas traitable.

L'étude, publiée dans *Proceedings of the National Academy of Sciences*, était dirigée par Karina E. Guziwicz, professeure adjointe de recherche à la Penn's School of Veterinary Medicine, et Artur V. Cideciyan, professeur chercheur en ophtalmologie à la Penn's Perelman School of Medicine. La recherche s'inscrit dans le cadre d'un partenariat de longue date entre les scientifiques de Penn Vet et de Penn Medicine pour faire progresser les thérapies géniques et autres nouvelles thérapies pour les troubles de la cécité.

**« Dans l'œil, vous avez ces deux couches intégrales de cellules rétiniennes qui s'imbriquent l'une dans l'autre et, comme une fermeture éclair, elles entrelacent vos cellules visuelles et les cellules de soutien, dit monsieur Cideciyan. Cette maladie consiste à décompresser ces couches, et ce que nous avons fait, c'est de les refermer et de les réunir étroitement. »**



« Grâce à cette recherche, dit monsieur Guziewicz, nous avons démontré qu'il existe une thérapie qui fonctionne dans un grand modèle animal. Après les études de sécurité, un essai clinique chez l'homme pourrait être dans moins de deux ans. »

**La maladie de Best, ou dégénérescence maculaire vitelliforme, est une pathologie héréditaire menant à la cécité, causée par des mutations du gène BEST1. Elle se manifeste souvent chez les enfants et les jeunes adultes, les privant progressivement de leur vision centrale.**

Grâce à diverses études menées au cours des dernières années, l'équipe de Penn a démontré que les chiens, eux aussi, développent une maladie étonnamment similaire. Une étude menée en 2014 par Beltran a révélé que les chiens, comme les humains, ont une petite région au centre de leur rétine qui est la fovéa. Les mutations BEST1 chez l'homme et le chien compromettent la fovéa et entraînent une perte de vision.

Fort de son succès dans le traitement d'autres maladies menant à la cécité, le groupe a mis au point une thérapie génique pour traiter cette maladie. Travaillant avec le modèle canin, Guziewicz et ses collègues ont signalé l'an dernier la découverte du défaut sous-jacent responsable de la maladie, l'incapacité de l'épithélium pigmentaire rétinien, ou RPE, à se connecter étroitement aux cellules photoréceptrices. Cette découverte a donné aux chercheurs les mesures de résultats dont ils avaient besoin pour déterminer avec confiance si une thérapie génique fonctionnerait.

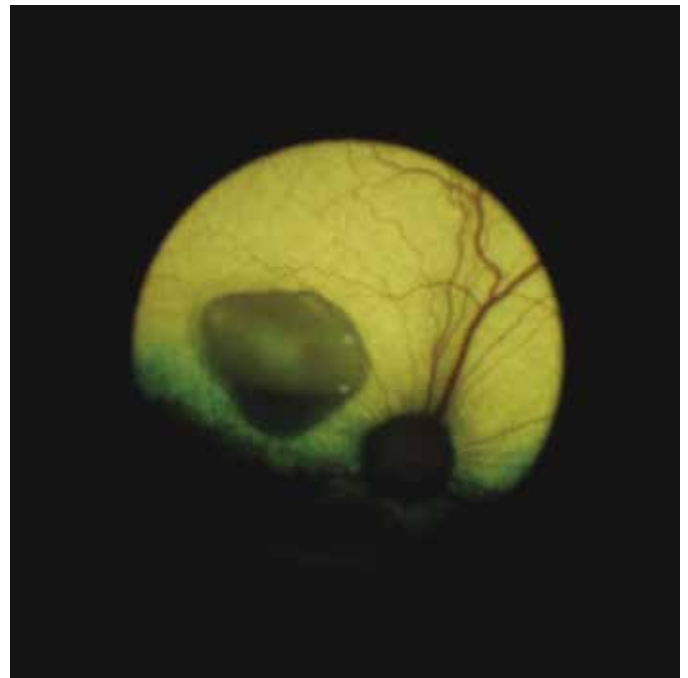
Dans l'étude récemment publiée, les chercheurs ont approfondi la recherche sur la maladie de best canine tout en examinant également des patients humains présentant des mutations BEST1 pour voir si des défauts analogues pouvaient être découverts.

Même si la maladie de Best et les affections connexes étaient connues pour affecter la vision centrale, on savait depuis longtemps que les troubles impliquaient des dysfonctionnements dans toute la rétine.

**En examinant la rétine de chiens présentant des mutations de la maladie, les chercheurs ont découvert une anomalie à l'échelle de la rétine : la surface interne de l'EPR, essentielle à la communication avec les cellules photoréceptrices, ne s'est pas développée normalement, empêchant les photorécepteurs de venir en contact étroit.**

Ceci a pu être détecté très tôt, alors que les chiens atteints n'avaient que 6 semaines.

<https://www.sciencedaily.com/releases/2018/03/180305160146.htm>.



Une vue de l'œil d'un chien atteint de l'équivalent canin de la maladie Best avant (en haut), et 5 ans après (en bas) la thérapie génique souligne comment le traitement a inversé une lésion importante et a duré. La marque noire visible sur l'œil traité est le site d'injection. Crédit : Université de Pennsylvanie.



## Deux études cliniques concernant le lampalizumab n'ont pas eu d'impact sur la zone d'atrophie géographique

Le lampalizumab n'a pas eu d'impact sur la région d'atrophie géographique (AG) de la DMLA comparativement au traitement simulé dans deux études de phase III de conception identique - Chroma et Spectri.

Donnant les résultats de l'essai Spectri de 48 semaines sur le lampalizumab lors de la Journée de la sous-spécialité de la rétine précédant la réunion de l'*American Academy of Ophthalmology*, Jeffrey S. Heier, M.D., a déclaré : «Le lampalizumab n'a pas réduit le changement de surface de l'AG par rapport aux valeurs de base. Le critère d'évaluation principal n'a pas été atteint. Le lampalizumab n'a pas réussi à réduire la croissance des lésions de l'AG. Chroma n'a démontré aucun bénéfice thérapeutique du lampalizumab.»

### Le lampalizumab inhibe le facteur D du complément, bloquant ainsi l'activation et l'amplification de la voie alternative du complément.

Spectri est l'un des quatre essais cliniques du programme de développement clinique de Roche/Genentech pour le lampalizumab, qui comprend également Chroma et deux études observationnelles, Proxima A et B.

Dans l'étude internationale multicentrique Spectri, 975 patients atteints d'atrophie géographique bilatérale ont été randomisés 2:1 pour recevoir 10 mg de lampalizumab toutes les 4 semaines ou toutes les 6 semaines, comparativement à de fausses injections toutes les 4 semaines ou toutes les 6 semaines, a-t-il dit. Les participants n'avaient aucun signe de néovascularisation choroïdienne antérieure ou active.

Le principal résultat recherché après 48 semaines était un changement dans la région géographique par rapport à l'enquête de référence.

**«Le programme lampalizumab est l'étude la plus complète de l'AG à ce jour, a dit le Dr Heier. Nous avons plus de 1 000 patients avec les études Chroma, Spectri et Proxima A et B. Genentech s'engage à une évaluation plus approfondie des résultats, ce qui nous aidera à concevoir de futures thérapies.»**

## RÉFÉRENCES

- Heier, JS. Lampalizumab phase 3 trial for geographic atrophy secondary to AMD: the Spectri topline results. Presented at AAO Subspecialty Days; Nov. 10-11, 2017; New Orleans.



## Genentech présente les données sur les implants oculaires rechargeables dans le cadre d'un essai sur la DMLA humide

La compagnie Genentech de Roche a présenté d'autres données positives provenant d'une étude de phase II portant sur son système de livraison par un port, un implant oculaire rechargeable conçu pour administrer le ranibizumab dans le traitement de la dégénérescence maculaire humide liée au vieillissement.

### La société a d'abord présenté les premiers résultats de l'étude de phase II Ladder en juillet. L'implant est destiné à permettre aux patients atteints de DMLA humide de passer des mois sans avoir besoin de consulter un ophtalmologiste pour le traitement; la norme actuelle de soins pour les patients atteints de DMLA humide prévoit des injections mensuelles.



Genentech a fait valoir que la majorité des personnes inscrites à son essai clinique de phase II de l'étude LADDER ont passé au moins six mois entre la réception de l'appareil et la première recharge.

L'entreprise a également constaté que les personnes du groupe recevant la dose élevée de ranibizumab avaient des résultats de vision similaires à ceux des personnes ayant reçu 0,5 mg de ranibizumab toutes les quatre semaines.

De plus, la semaine dernière, Genentech a dévoilé la conception de son essai clinique Archway de phase III, qui vise à évaluer l'implant PDS avec ranibizumab comparativement aux injections mensuelles de ranibizumab chez 360 personnes souffrant de dégénérescence maculaire humide liée à l'âge.

**Selon Genentech, le principal critère d'évaluation de l'essai est le changement par rapport aux valeurs initiales du score d'acuité visuelle le mieux corrigé à la moyenne des semaines 36 et 40, selon Genentech. L'étude, qui recrute activement des participants, devrait se terminer d'ici mai 2022.**



### **Les progrès de la thérapie par cellules souches offrent un traitement contre la cécité**

Cette découverte pourrait aider les scientifiques à utiliser des cellules souches pluripotentes induites pour créer des EPR adultes pour des transplantations visant à traiter des patients atteints d'atrophie géographique, lors de la DMLA non vasculaire.

Des scientifiques, dirigés par une personne d'origine indienne, ont fait des progrès dans leurs efforts pour faire des cellules souches dérivées de cellules souches de la rétine utilisées pour traiter la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), une cause majeure de cécité.

Les résultats ont montré que de minuscules protubérances tubaires appelées cils primaires sur les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) sont essentielles à la survie des photorécepteurs de la rétine capables de détecter la lumière.

**Cette découverte pourrait aider les scientifiques à utiliser des cellules souches pluripotentes induites pour créer des EPR adultes pour des transplantations visant à traiter des patients atteints d'atrophie géographique, aussi appelée DMLA sèche.**

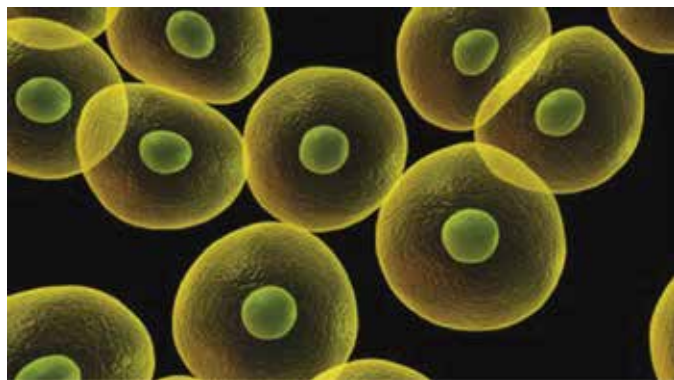
« Nous avons maintenant une meilleure idée de la façon de générer et de remplacer les cellules de l'EPR, qui semblent être parmi les premières cellules à cesser de fonctionner correctement dans la DMLA », a déclaré Kapil Bharti, chercheur principal du *Stadtman Investigator du National Eye Institute (NEI)*, qui fait partie du *National Institutes of Health*.

Dans l'atrophie géographique, les cellules de l'EPR meurent, ce qui entraîne la dégénérescence des photorécepteurs et la perte de vision.

L'équipe espère arrêter la dégénérescence et inverser la progression de l'atrophie géographique en remplaçant l'EPR malade par un EPR fabriqué en laboratoire.

Cependant, ces cellules EPR ont tendance à rester bloquées sur le plan du développement, a dit monsieur Bharti.

**« Souvent, les cellules ne parviennent pas à maturité pour devenir des cellules EPR fonctionnelles capables de supporter des photorécepteurs. Dans les cas où elles arrivent à maturité, cependant, la maturation de l'EPR coïncide avec l'émergence de cils primaires sur les cellules souches pluripotentes induites - cellules souches EPR », a noté monsieur Bharti.**



Ils ont découvert que les deux médicaments connus pour favoriser la croissance des cils amélioreraient considérablement la maturation structurelle et fonctionnelle des cellules souches EPR. (Source : File Photo).

Dans cette étude, publiée dans la revue *Cell Reports*, l'équipe a testé trois médicaments connus pour moduler la croissance des cils primaires sur l'EPR dérivé de cellules souches.

Ils ont découvert que les deux médicaments connus pour favoriser la croissance des cils amélioreraient considérablement la maturation structurelle et fonctionnelle des cellules souches EPR, tandis que les cellules exposées à un troisième médicament présentaient une structure et une fonctionnalité gravement perturbées.

Les résultats ont été incorporés dans le protocole du groupe pour la production de cellules souches d'EPR de qualité clinique, a dit monsieur Bharti.

## Technologies d'administration de médicaments oculaires à libération prolongée

Le développement de technologies d'administration de médicaments oculaires à libération prolongée au fil du temps et la façon dont les innovateurs devraient procéder dans l'avenir...

Par Michael O'Rourke

**Au cours des dernières années, des progrès importants ont été réalisés dans la mise au point de nouveaux systèmes de délivrance de médicaments oculaires à libération prolongée.**

- Seul un petit nombre d'entre eux ont obtenu à la fois l'approbation réglementaire mondiale et le succès commercial.
- Malgré les défis à relever, il reste d'importantes possibilités de marché pour améliorer les produits existants ou mettre au point de nouvelles technologies qui offrent de meilleures options de traitement aux patients souffrant des principales maladies oculaires qui affectent la vision.
- En plus de certaines belles occasions, les concepteurs de systèmes et de dispositifs d'administration de médicaments ophtalmiques se heurtent également à des obstacles.

Actuellement, plus de 10 millions de personnes aux États-Unis sont touchées par les quatre principales maladies du segment postérieur causant la cécité, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), la rétinopathie diabétique (RD), l'œdème maculaire diabétique (OMD) et le glaucome<sup>1</sup>, et leur incidence ne devrait augmenter que lorsque la population vieillit.

**Mais les options thérapeutiques actuelles pour ces maladies peuvent, au mieux, gérer la maladie en ralentissant la détérioration ou en stoppant la progression de la maladie. C'est pourquoi beaucoup cherchent de nouvelles solutions.**

L'administration robuste et soutenue de médicaments est une option bénéfique pour les patients et les médecins; l'administration à long terme du médicament directement à l'arrière de l'œil pourrait améliorer l'observance du traitement pour les patients qui suivent un traitement à long terme pour ces maladies chroniques.

En outre, l'administration de médicaments à long terme pourrait également contribuer à améliorer les soins oculaires dans les pays en développement et à résoudre les dilemmes éthiques; dans de nombreux pays en développement (dont la Chine, l'Inde et la Russie), les praticiens ont souvent une chance d'aborder la morphologie de la maladie parce que les patients sont souvent perdus à l'étape du suivi.

**Toutefois, il existe des obstacles importants à la mise au point et à la commercialisation de nouveaux traitements à libération prolongée en ophtalmologie. Ici, j'explore les possibilités et les obstacles auxquels sont confrontés les développeurs de systèmes de délivrance de médicaments ophtalmiques.**

### Un bref historique de la libération prolongée des médicaments

Les premiers inserts ou implants polymères à libérer un médicament ophtalmique sur de longues périodes ont été utilisés à la fin des années 1800 au Royaume-Uni, où des inserts en gélatine libéraient de la cocaïne pour l'anesthésie oculaire locale<sup>2</sup>.

**Mais, depuis les années 1970, seulement six produits d'administration de médicaments ophtalmiques à libération prolongée, dont quatre sont des dispositifs intraoculaires, ont été mis sur le marché avec succès.**

Le premier produit oculaire à libération prolongée approuvé par la FDA a été développé en 1975 par la société californienne *Alza Corporation* et son fondateur Alejandro Zaffaroni, après quelques brefs travaux de développement en Union soviétique sur des inserts ophtalmiques solubles dans les années 1960. Ocusert était un système extraoculaire antérieur pour les patients atteints de glaucome qui administrait la pilocarpine à un taux presque constant; les effets secondaires étaient minimisés en évitant les pics d'absorption<sup>3</sup>. Bien qu'Ocusert ait été une innovation révolutionnaire d'Alza, qui était à l'époque le leader mondial des systèmes de distribution de médicaments, ce fut un échec commercial.

L'observance du traitement par le patient était médiocre; le médicament devait être inséré dans le fornix inférieur par le patient et ne durait que sept jours.



**Cependant, l'échec d'Ocusert nous a beaucoup appris. Il est devenu évident que les systèmes d'administration des médicaments ne devraient pas seulement se concentrer sur les taux de libération des médicaments et la pharmacocinétique, mais qu'ils devraient aussi tenir compte de l'observance du patient et de son niveau de confort oculaire, ainsi que de l'approbation du médecin pour prescrire le produit et soutenir le patient.**

En 1981, Merck, Sharp et Dohme ont lancé Lacrisert, un insert en hydroxypropylcellulose pour les patients ayant les yeux secs<sup>4</sup>. Insérée dans la conjonctive inférieure à l'aide d'un applicateur, la tige imbibe l'eau et les gels, provoquant la dissolution du polymère et l'érosion du gel et libérant le médicament. Lacrisert est toujours sur le marché aujourd'hui (Bausch + Lomb), mais avec un succès commercial limité qui, selon moi, pourrait être dû en partie à des difficultés d'insertion et à un embrouillement potentiel de la vision.

.....

**L'année 1995 a vu le lancement du premier système d'administration intraoculaire postérieur à libération prolongée, Vitrasert, fruit d'une collaboration entre Chiron Vision et Controlled Delivery Systems (CDS).**

.....

Chaque implant Vitrasert contenait un comprimé de ganciclovir enrobé d'alcool polyvinylique (PVA) et de polymères d'éthylène-acétate de vinyle (EVA), ce qui facilite la diffusion du médicament<sup>5</sup>. Indiqué pour la rétinite à cytomégalovirus (CMV) au plus fort de l'épidémie du VIH, Vitrasert administrait du ganciclovir pendant environ 6 à 8 mois. Il a connu un succès initial retentissant aux États-Unis et en Europe; cependant, les ventes ont diminué après 1998 en raison de la baisse du nombre de cas de rétinite à CMV (le premier inhibiteur de protéase, Fortovase, était devenu disponible et offrait un plus grand degré de prévention contre la baisse du nombre de cellules CD4 chez les patients séropositifs). Vitrasert a ensuite quitté le marché en 2014.

Le deuxième produit d'administration intraoculaire postérieur au monde, Retisert, est disponible depuis 2005. Une autre technologie CDS lancée par Bausch + Lomb, Retisert, a une indication orpheline d'uvéite postérieure non infectieuse (UPNI) et délivre de l'acétonide de fluocinolone sur une période de 30 mois environ<sup>6</sup>. Retisert a également été étudié pour la DMLA et la RD néovasculaire, mais les essais cliniques n'ont pas atteint leurs objectifs.

Le troisième produit intraoculaire à libération prolongée était Ozurdex, un implant intravitréen de dexaméthasone lancé par Allergan en 2009, qui est utilisé pour le traitement des adultes atteints d'œdème maculaire après occlusion veineuse rétinienne branchiale (BRVO) ou occlusion veineuse centrale (CRVO), uvéite non infectieuse et DME<sup>7</sup>. Une version antérieure d'Ozurdex, Surodex a également été développée par Oculex Pharmaceuticals (qui a été acquise par Allergan en 2003). Comme Ozurdex, il s'agissait d'un implant bioérodable de dexaméthasone qui délivrait des stéroïdes à un niveau continu pendant 7-10 jours. Bien que la pose intraoculaire de deux implants Surodex se soit avérée sûre et efficace pour réduire l'inflammation intraoculaire après une chirurgie de la cataracte et supérieure aux gouttes ophtalmiques pour réduire les symptômes inflammatoires, Surodex n'a jamais terminé ses essais cliniques<sup>8,9</sup>.

**Le concept d'administration antérieure de médicaments a cependant été largement accepté comme une percée potentielle et l'est encore aujourd'hui.**

Le quatrième produit intraoculaire à libération prolongée mis sur le marché était Iluvien, un implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone dans un applicateur d'Alimera Sciences qui délivre des niveaux de médicament inférieurs aux microgrammes jusqu'à 36 mois après son implantation<sup>10</sup>. Iluvien a obtenu l'approbation européenne en 2012 et l'approbation américaine en 2014 pour le traitement du DME chez les patients qui ont déjà été traités par une série de corticostéroïdes et qui n'ont pas connu d'augmentation cliniquement significative de la PIO; il est maintenant approuvé dans 17 pays européens, avec de nouvelles autorisations et une extension du remboursement prévue.

.....

**Depuis les années 1970, seuls six médicaments ophtalmiques à libération prolongée ont été mis sur le marché.**

.....

**Obstacles, défis et le Saint-Graal**

Mais pourquoi si peu de dispositifs de distribution durables ont-ils été mis sur le marché? C'est principalement parce que la voie à suivre pour mettre au point un nouveau traitement est complexe, coûteuse et risquée.

**Environ 50% des nouveaux médicaments à action générale échouent en raison de problèmes d'innocuité, de toxicité et de pharmacocinétique<sup>11-13</sup>.**

Avec seulement quatre produits à libération prolongée du segment postérieur approuvés depuis la fin de l'année 2016, il est clair qu'il y a des défis à relever pour le développement réussi des dispositifs d'administration des médicaments.

En 2009, un important forum sur l'administration des médicaments a identifié les obstacles suivants comme étant les principaux obstacles aux nouveaux traitements efficaces à libération prolongée et aux nouvelles technologies d'administration des médicaments (TAM)<sup>14</sup> :

1. développer un produit efficace;
2. identifier et mettre en œuvre la meilleure méthode de livraison;
3. utiliser un modèle animal approprié pour l'innocuité et l'efficacité des médicaments;
4. identifier un échantillon adéquat de patients et élaborer un plan ou un plan de traitement d'essai clinique pour atteindre un résultat satisfaisant;
5. trouver une entreprise pour financer le produit et l'orienter vers le marché commercial.

.....

**Malgré les défis auxquels fait face le développement, il existe un marché de plusieurs milliards de dollars pour les nouveaux produits oculaires à libération prolongée et les systèmes d'administration novateurs, en particulier dans le segment postérieur.**

.....

Mais même s'il existe de grandes possibilités, et quatre produits à libération prolongée actuellement approuvés pour le segment postérieur du marché, le Saint-Graal n'a pas encore été trouvé. Ce qui constitue le Saint-Graal fait l'objet d'un débat, mais dix éléments clés ont été identifiés comme étant souhaitables pour des systèmes de DDT optimaux (Tableau 1)<sup>15</sup>.

Un traitement du glaucome à libération prolongée, un système à libération lente pour l'atrophie géographique ou tout système à libération prolongée capable d'administrer un médicament biologique contre la DMLA néovasculaire ou la RD, idéalement pendant 4 à 6 mois à une dose thérapeutique, entre autres, pourraient tous être considérés comme des candidats solides pour recevoir cet honneur. De nombreux nouveaux produits dotés d'une technologie potentielle de libération prolongée sont actuellement en cours de développement, allant du préclinique à la phase III. Fin 2016, les projets de développement à libération prolongée dans les différents segments de la maladie comprenaient au moins 16 projets sur la DMLA néovasculaire et la DR/DME, 20 sur le glaucome et 3 sur l'œil sec<sup>16</sup>.

#### Exemples de TAM en cours d'élaboration :


- Réservoirs de médicaments rechargeables.
- Programmes cellulaires, y compris les cellules souches pour la DMLA néovasculaire et d'autres maladies menant à la cécité.
- Technologie de photoréticulation avec lumière UV pour les petites et grandes molécules.

- Systèmes de microparticules et de nanoparticules pour la DMLA néovasculaire, le glaucome, y compris la neuroprotection, et potentiellement dans le segment antérieur pour la sécheresse oculaire et les maladies cornéennes.
- Nouvelle technologie de variante virale adéno-associée pour l'administration à long terme de protéines à l'œil dans le DME, la DMLA néovasculaire et d'autres affections.
- Systèmes d'administration de prostaglandines analogues pour l'hypertension oculaire et le glaucome à angle ouvert.
- Administration topique d'alcanes semi-fluorés, améliorant la solubilité du médicament pour les applications dans les segments postérieur et antérieur.
- Technologie hydrogel exclusive.
- Livraison suprachoroïdienne ou implants, y compris les suspensions injectables.
- Livraison de polymère par lumière infrarouge.
- Systèmes injectables d'administration de protéines à base de polymères.
- Peptides topiques pour la DMLA néovasculaire et les lésions cornéennes.
- Systèmes d'administration par lentilles de contact.
- Iontophorèse.

#### Un regard vers l'avenir

Grâce à une meilleure compréhension des maladies et des affections, ainsi qu'à l'évolution rapide de la technologie permettant d'administrer des agents spécifiques et efficaces à l'œil, la prochaine décennie promet de grandes avancées dans le traitement de nombreuses maladies oculaires actuellement mal traitées ou non traitables.

**Toutefois, en raison du grand nombre de produits en développement, les nouveaux DDT devraient idéalement être « perturbateurs ». Ils doivent offrir de véritables innovations tant aux patients qu'aux médecins, répondre à un besoin important du marché, être cliniquement réalisables et potentiellement remboursables.**

Michael O'Rourke est le fondateur et chef de la direction de Scotia Vision, LLC. Il possède plus de 30 ans d'expérience dans l'administration de médicaments en ophtalmologie, parodontologie et pneumologie sur les marchés des ventes, du marketing, du lancement de produits, du développement stratégique et de la commercialisation mondiale. 

1. Organisation mondiale de la Santé. "Blindness and Visual Impairments". Disponible à : [bit.ly/2Apii5f](http://bit.ly/2Apii5f). Site visité le 7 novembre 2017.
2. EM del Amo and A Urtti. "Current and future ophthalmic drug delivery systems: A shift to the posterior segment", Drug Discovery Today, 13, 135-143 (2008). PMID: 18275911.
3. IP Pollack et al. "The Ocuserit pilocarpine system: advantages and disadvantages", South Med J, 69, 1296-1298 (1976). PMID: 982104.
4. Bausch + Lomb. "Lacrisert package insert". Disponible à : [bit.ly/2hObciR](http://bit.ly/2hObciR). Site visité le 7 novembre 2017.
5. Vitrasert. "Summary of product characteristics". Disponible à : [bit.ly/2Ag7bKV](http://bit.ly/2Ag7bKV). Site visité le 7 novembre 2017.
6. Bausch + Lomb. "Retisert prescribing information". Disponible à : [bit.ly/2zBd2y5](http://bit.ly/2zBd2y5). Site visité le 7 novembre 2017.
7. Allergan. "Ozurdex prescribing information". Disponible à : [bit.ly/2AgyhSl](http://bit.ly/2AgyhSl). Site visité le 7 novembre 2017.
8. DT Tan et al. "Randomized clinical trial of a new dexamethasone delivery system (Surodex) for treatment of post-cataract surgery inflammation", Ophthalmology, 106, 223-231 (1999). PMID: 9951469.
9. DT Tan et al. "Randomized clinical trial of Surodex steroid drug delivery system for cataract surgery: anterior versus posterior placement of two Surodex in the eye", Ophthalmology, 108, 2172-2181 (2001). PMID: 11733254.
10. Alimera. "Iluvien prescribing information". Disponible à : [bit.ly/2iDTCxA](http://bit.ly/2iDTCxA). Site visité le 7 novembre 2017.
11. JF Pritchard et al. "Making better drugs: Decision gates in non-clinical drug development", Nat Rev Drug Discov, 2, 542-553 (2003). PMID: 12815380.
12. LJ Gershell and JH Atkins. "A brief history of novel drug discovery technologies", Nat Rev Drug Discov, 2, 321-327 (2003). PMID: 12669031.
13. I Kola and J Landis. "Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?", Nature Rev Drug Discov, 3, 711-715 (2004). PMID: 15286737.
14. HF Edelhauser et al. "Ophthalmic drug delivery systems for the treatment of retinal disease: basic research to clinical applications", Invest Ophthalmol Vis Sci, 51, 5403-5420 (2010). PMID: 20980702.
15. Scotia Visio. Drug Delivery Research Model (2011).
16. Data on File: Scotia Vision. Market Analysis & Development (2016).



## Les petites annonces

Grâce à la section des annonces classées de la revue l'Optométriste vous faites d'une pierre, deux coups : votre annonce, au coût de 25 \$ par parution (taxes en sus) sera publiée dans la revue et sera distribuée aux optométristes, aux opticiens d'ordonnances, aux ophtalmologistes et aux compagnies d'optique. Elle se retrouvera également sur notre site Internet jusqu'à la parution de la prochaine revue. Vous bénéficierez donc d'une visibilité accrue.

Votre annonce doit contenir environ 50 mots et doit être au nom d'un optométriste membre de l'AOQ. Vous devez nous faire parvenir votre annonce par courriel à [josee.lusignan@aoqnet.qc.ca](mailto:josee.lusignan@aoqnet.qc.ca) ou par télécopieur au 514-288-7071.

