



Fondation A. de Rothschild
De l'œil au cerveau



Les stratégies thérapeutiques prometteuses en développement

Dr Chérif TITAH

Dr Mohamed Ali GARGOURI

ctitah@for.paris

Service du Pr. Isabelle COCHEREAU

Vendredi 25 novembre 2022

Les stratégies thérapeutiques prometteuses en cours de développement

INTRODUCTION

MOLÉCULES DÉJÀ CONNUES

THÉRAPIES À L'HORIZON

PRODUITS NATURELS

- Une maîtrise de l'innocuité et de l'efficacité d'un médicament sont indispensables à la mise en place d'un traitement
- Difficulté multiples barrières à l'absorption et biodisponibilité du médicament
- L'œil est un organe privilégié, hermétique dont l'accès est facile
- Certains traitements sont basés sur des molécules connues (plus avancés), innovants (expérimentaux)

Les stratégies thérapeutiques prometteuses en cours de développement

INTRODUCTION

MOLÉCULES DÉJÀ CONNUES

THÉRAPIES À L'HORIZON

PRODUITS NATURELS

Injection intravitréenne de méthotrexate

- Trente-huit yeux de 30 patients ont été inclus.
- Total 54 IVT de méthotrexate à une dose de 400 µg 0,1mL.
- Efficacité pour contrôler l'inflammation intraoculaire, réduction OM et améliorer la vision dans 30 des 38 yeux (79 %)
- Rechute au bout de 3 à 4 mois.
- Grande proportion (73 %) sont en rémission prolongée pouvant aller jusqu'à 18 mois.

Multicenter Study > Retina. 2013 Nov-Dec;33(10):2149-54.

doi: 10.1097/IAE.0b013e31828ac07d.

Intraocular methotrexate can induce extended remission in some patients in noninfectious uveitis

Simon R J Taylor¹, Alay Banker, Ariel Schlaen, Cristobal Couto, Egbert Matthe, Lavnish Joshi, Victor Menezo, Ethan Nguyen, Oren Tomkins-Netzer, Asaf Bar, Jiten Morarji, Peter McCluskey, Sue Lightman

Affiliations + expand

PMID: 23615343 DOI: 10.1097/IAE.0b013e31828ac07d

Les stratégies thérapeutiques prometteuses en cours de développement

INTRODUCTION

MOLÉCULES DÉJÀ CONNUES

THÉRAPIES À L'HORIZON

PRODUITS NATURELS

Injection intravitréenne de méthotrexate

Macular Edema Ranibizumab v. Intravitreal Anti-inflammatory Therapy Trial

Macular Edema Ranibizumab v. Intravitreal Anti-inflammatory Therapy Trial

Sponsors

Lead Sponsor: [JHSPH Center for Clinical Trials](#)

- Etude MERIT

Essai contrôlé randomisé multicentrique Œdème maculaire uvéitique Ranibizumab versus traitement anti-inflammatoire intravitréen (Ozurdex, MTX) dont les résultats sont attendus prochainement.

Les stratégies thérapeutiques prometteuses en cours de développement

INTRODUCTION

MOLÉCULES DÉJÀ CONNUES

THÉRAPIES À L'HORIZON

PRODUITS NATURELS

Injection intravitréenne de Sirolimus

- Analyse combinée de 2 études de phase 3, randomisées, multinationales, d'une durée de 6 mois.
- 592 patients ont été randomisés.
- 2 groupes de patients traités 440 µg et 44 µg IVT de sirolimus,
- La meilleure acuité visuelle corrigée était ou améliorée > 5 lettres chez 80,1 % et 80,2 %
- A 5 mois, les corticostéroïdes sont réduits avec succès chez 69,6 % et 68,8 %.
- Les deux doses ont été généralement bien tolérées.
- Changement minime de pression intraoculaire (PIO) initiale dans l'œil traité

Clinical Trial > Ophthalmology. 2020 Oct;127(10):1405-1415.
doi: 10.1016/j.ophtha.2020.03.033. Epub 2020 Apr 3.

Efficacy and Safety of Intravitreal Sirolimus for Noninfectious Uveitis of the Posterior Segment: Results from the Sirolimus Study Assessing Double-Masked Uveitis Treatment (SAKURA) Program

Pauline T Merrill ¹, W Lloyd Clark ², Alay S Banker ³, Christine Fardeau ⁴, Pablo Franco ⁵, Phuc LeHoang ⁴, Shigeaki Ohno ⁶, Sivakumar R Rathinam ⁷, Yusuf Ali ⁸, Sri Mudumba ⁹, Naveed Shams ¹⁰, Quan Dong Nguyen ¹¹,
Sirolimus Study Assessing Double-Masked Uveitis Treatment (SAKURA) Study Group

Affiliations + expand

PMID: 32564920 DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.03.033

Les stratégies thérapeutiques prometteuses en cours de développement

INTRODUCTION

MOLECULES DÉJÀ CONNUES

THÉRAPIES À L'HORIZON

PRODUITS NATURELS

Injection intravitréenne d'anti TNF

- Quelques études non randomisées sur les IVT d'anti TNF (Ada, inflix), suivi de 4-26 semaines avec des résultats mitigés.
- La région Fc de l'anticorps anti-TNF est immunogène soulevant des inquiétudes quant à l'injection intraoculaire et la sécurité.
- Un groupe d'essai a supprimé la partie Fc de l'infliximab, réduisant l'immunogénicité, avec conservation de l'efficacité chez la souris
- Infliximab encapsulé dans le liposome en cours de développement pour prolonger la durée du médicament dans le vitré

Review > *Acta Ophthalmol.* 2018 Sep;96(6):e665-e675. doi: 10.1111/aos.13699.
Epub 2018 Mar 25.

Efficacy and safety of intravitreal anti-tumour necrosis factor drugs in adults with non-infectious uveitis – a systematic review

nês Leal^{1, 2, 3}, Filipe B Rodrigues^{4, 5, 6}, David Cordeiro Sousa^{1, 2, 3}, Vasco C Romão^{7, 8},
Gonçalo S Duarte^{4, 5}, Ester Carreño⁹, Andrew D Dick^{9, 10, 11}, Carlos Marques-Neves^{1, 2, 3},
João Costa^{4, 5, 12, 13}, João Eurico Fonseca^{7, 8}

Affiliations + expand
PMID: 29577629 DOI: 10.1111/aos.13699

> *Br J Ophthalmol.* 2017 Dec;101(12):1731-1738. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-310044.
Epub 2017 Oct 6.

Treatment of experimental autoimmune uveoretinitis with intravitreal injection of infliximab encapsulated in liposomes

Rui Zhang¹, Jiang Qian¹, Xiaofeng Li¹, Yifei Yuan¹

Affiliations + expand
PMID: 28986343 DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-310044

Les stratégies thérapeutiques prometteuses en cours de développement

INTRODUCTION

MOLECULES DÉJÀ CONNUES

THÉRAPIES À L'HORIZON

PRODUITS NATURELS

Injection suprachoroidienne d'acétonide de Triamcinolone

Etude Peachtree

- 160 patients
- Réduction OM et amélioration AV à 4 semaines.
- Disparition de l'inflammation 24 semaines
- Recours au trt de secours (CTC inj ou CTC systémique) dans 13,5% , délai de 89 jours

Etude Magnolia (extension de Peachtree)

11 patients répondeurs suivis de 24 semaines supplémentaires

Efficacité notée jusqu'à 9 mois après la 2^{ème} dose

Les stratégies thérapeutiques prometteuses en cours de développement

INTRODUCTION

MOLECULES DÉJÀ CONNUES

THÉRAPIES À L'HORIZON

PRODUITS NATURELS

Injection suprachoroidienne d'acétonide de Triamcinolone

Etude AZALEA

- Effets indésirables 30%
- Céphalées et élévation PIO dans les jours suivants (surveillance)
- HTO 10,3%

- Cataracte 7% dans étude Peachtree 25% dans Magnolia (liée au traitement de secours)

> Br J Ophthalmol. 2022 Jun;106(6):802-806. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318019. Epub 2021 Feb 5.

Suprachoroidal CLS-TA for non-infectious uveitis: an open-label, safety trial (AZALEA)

Christopher Ryan Henry ^{1 2}, Milan Shah ³, Mark R Barakat ⁴, Pouya Dayani ⁵, Robert C Wang ⁶, Rahul N Khurana ^{7 8}, Lana Rifkin ⁹, Steven Yeh ¹⁰, Colette Hall ¹¹, Thomas Ciulla ^{11 12}

Affiliations + expand

PMID: 33547034 PMID: PMC9132856 DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-318019

Les stratégie thérapeutique prometteuse en cours de développement

INTRODUCTION

MOLECULES DÉJÀ CONNUES

THÉRAPIES À L'HORIZON

PRODUITS NATURELS

Injection suprachoroidienne d'acétonide de Triamcinolone

- Autorisé aux USA
- Dose 4mg/0,1 ml par SCS microinjector



Clinical Characterization of Suprachoroidal Injection Procedure Utilizing a Microinjector across Three Retinal Disorders
Chen-rei Wan¹, Barry Kapik¹, Charles C. Wykoff², Christopher R. Henry², Mark R. Barakat³, Milan Shah⁴

Les stratégies thérapeutiques prometteuses en cours de développement

INTRODUCTION

MOLÉCULES DÉJÀ CONNUES

THÉRAPIE À L'HORIZON

PRODUITS NATURELS



pharmaceutics



Review

A Review of Ocular Drug Delivery Platforms and Drugs for Infectious and Noninfectious Uveitis: The Past, Present, and Future

Christopher D. Conrady^{1,2,*} and Steven Yeh^{1,*}

Les stratégies thérapeutiques prometteuses en cours de développement

INTRODUCTION

MOLECULES DÉJÀ CONNUES

THÉRAPIE À L'HORIZON

PRODUITS NATURELS

Immunothérapie adoptive

> Ophthalmol Retina. 2021 Sep;5(9):838-849. doi: 10.1016/j.oret.2021.04.009. Epub 2021 Apr 20.

Ocular Outcomes after Treatment of Cytomegalovirus Retinitis Using Adoptive Immunotherapy with Cytomegalovirus-Specific Cytotoxic T Lymphocytes

Mrinali P Gupta ¹, Lisa R Koenig ², Ekaterina Doubrovina ³, Aisha Hasan ³, Parastoo B Dahi ³, Richard J O'Reilly ³, Guenther Koehne ⁴, Anton Orlin ², Robison V Paul Chan ⁵, Donald J D'Amico ², Susanna S Park ⁶, Bryn M Burkholder ⁷, Szilárd Kiss ⁸

Affiliations + expand

PMID: 33892135 PMID: PMC9394456 DOI: 10.1016/j.oret.2021.04.009

- Employées dans les infections à CMV persistantes, utilisant des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du CMV
- Prometteuse dans les cas de rétinite persistante ou progressive ou de résistance virale

Les stratégies thérapeutiques prometteuses en cours de développement

INTRODUCTION

MOLÉCULES DÉJÀ CONNUES

THÉRAPIE À L'HORIZON

PRODUITS NATURELS

Immunothérapie adoptive

> EBioMedicine. 2021 Aug;70:103496. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103496. Epub 2021 Jul 16.

Induction of antigen-specific Treg cells in treating autoimmune uveitis via bystander suppressive pathways without compromising anti-tumor immunity

Zilin Chen ¹, Tian Zhang ¹, Hio Tong Kam ¹, Dijie Qiao ¹, Wenwen Jin ², Yajie Zhong ¹, Mingyi Zhou ¹, Hongyan Zhou ¹, Wai Po Chong ¹, Wanjun Chen ³, Jun Chen ⁴

Affiliations + expand

PMID: 34280776 PMCID: PMC8318874 DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103496

[Free PMC article](#)

- Dans l'uvéite auto-immune expérimentale il y a une immunisation avec la retinoid-binding protein
- Chez la souris l'injection intra péritonéale d'AC α CD4 (Ac)  formation de lymphocytes T reg spécifiques de l'antigène qui inhibent la réponse Th17 induite par la retinoid-binding protein.
- Résultats : L'approche expérimentale a entraîné la rémission de l'inflammation oculaire et le rétablissement de la fonction visuelle chez les souris.

Les stratégies thérapeutiques prometteuses en cours de développement

INTRODUCTION

MOLÉCULES DÉJÀ CONNUES

THÉRAPIE À L'HORIZON

PRODUITS NATURELS

Immunothérapie adoptive

- Chez la souris administration par voie IV ou IVT de **tériflunomide** ou de **lymphocytes T régulateurs activés** ont inhibé le développement d'uvéïtes non infectieuses.

> Biochem Pharmacol. 2019 Dec;170:113645. doi: 10.1016/j.bcp.2019.113645. Epub 2019 Sep 20.

Teriflunomide suppresses T helper cells and dendritic cells to alleviate experimental autoimmune uveitis

Zhuang Li ¹, Xiaoqing Chen ¹, Yuxi Chen ¹, He Li ¹, Jianfeng Yu ², Yingqi Li ³, Wenjie Zhu ¹, Yanyan Xie ¹, Yunzhe Tian ¹, Wenru Su ⁴, Dan Liang ⁵

Affiliations + expand

PMID: 31545975 DOI: 10.1016/j.bcp.2019.113645

> J Immunol. 2016 Mar 1;196(5):2109-18. doi: 10.4049/jimmunol.1501723. Epub 2016 Jan 29.

Treatment of Uveitis by In Situ Administration of Ex Vivo-Activated Polyclonal Regulatory T Cells

Sylvie Grégoire ¹, Céline Terrada ¹, Gaëlle H Martin ¹, Gwladys Fourcade ¹, Audrey Baeyens ¹, Gilles Marodon ¹, Sylvain Fisson ², Fabienne Billiard ¹, Bruno Lucas ³, Ramin Tadayoni ⁴, Francine Béhar-Cohen ⁵, Béatrice Levacher ¹, Anne Galy ⁶, Phuc LeHoang ¹, David Klatzmann ¹, Bahram Bodaghi ¹, Benoît L Salomon ⁷

Affiliations + expand

PMID: 26826251 DOI: 10.4049/jimmunol.1501723

> Br J Ophthalmol. 2007 Jan;91(1):105-10. doi: 10.1136/bjo.2006.099192. Epub 2006 Aug 30.

Supplementation of CD4+CD25+ regulatory T cells suppresses experimental autoimmune uveoretinitis

H Keino ¹, M Takeuchi, Y Usui, T Hattori, N Yamakawa, T Kezuka, J-I Sakai, M Usui

Affiliations + expand

PMID: 16943228 PMCID: PMC1857594 DOI: 10.1136/bjo.2006.099192

Nanotechnologie

- Les nanoparticules polymères chez les lapins **prolongent la durée de libération du traitement**
- **En association avec un anti-inflammatoire il prolonge la durée de vie longue du médicament.**

- Des micelles polymère ont été préparées en utilisant :
 - N-isopropylacrylamide (NIPAAm)
 - vinylpyrrolidone (VP)
 - méthacrylate (MAA)
 - diméthacrylate de triéthylène glycol (TEGDMA)

> Curr Eye Res. 2010 Dec;35(12):1081-9. doi: 10.3109/02713683.2010.508867. Epub 2010 Oct 20.

In vivo evaluation of novel nanoparticles containing dexamethasone for ocular drug delivery on rabbit eye

Farzaneh Rafie¹, Yousef Javadzadeh, Ali R Javadzadeh, Leila Alizadeh Ghavidel, Behzad Jafari, Mohammad Moogooee, Soodabeh Davaran

Affiliations + expand

PMID: 20961207 DOI: 10.3109/02713683.2010.508867

Les stratégies thérapeutiques prometteuses en cours de développement

INTRODUCTION

MOLÉCULES DÉJÀ CONNUES

THÉRAPIE À L'HORIZON

PRODUITS NATURELS

Nanotechnologie

- Les nanoparticules polymères topiques chargées de triamcinolone ou d'enzymes antioxydantes telles que la superoxyde dismutase 1 réduisent les signes cliniques de l'uvéite chez le lapin.

> Eur J Pharm Biopharm. 2013 May;84(1):63-71. doi: 10.1016/j.ejpb.2012.12.010. Epub 2013 Jan 5.

Polymeric triamcinolone acetonide nanoparticles as a new alternative in the treatment of uveitis: in vitro and in vivo studies

Araz Sabzevari ¹, Khosro Adibkia, Hassan Hashemi, Alireza Hedayatfar, Navid Mohsenzadeh, Fatemeh Atyabi, Mohammad Hossein Ghahremani, Rassoul Dinarvand

Affiliations + expand

PMID: 23295645 DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.12.010

> Biomedicine. 2021 Apr 7;9(4):396. doi: 10.3390/biomedicine9040396.

Superoxide Dismutase 1 Nanoparticles (Nano-SOD1) as a Potential Drug for the Treatment of Inflammatory Eye Diseases

Alexander N Vaneev ^{1,2}, Olga A Kost ¹, Nikolay L Ereemeev ¹, Olga V Beznos ³, Anna V Alova ⁴, Peter V Gorelkin ², Alexander S Erofeev ^{1,2}, Natalia B Chesnokova ³, Alexander V Kabanov ^{1,5}, Natalia L Klyachko ^{1,5,6}

Affiliations + expand

PMID: 33917028 PMCID: PMC8067682 DOI: 10.3390/biomedicine9040396

Les stratégies thérapeutiques prometteuses en cours de développement

INTRODUCTION

MOLÉCULES DÉJÀ CONNUES

THÉRAPIE À L'HORIZON

PRODUITS NATURELS

Nanotechnologie

> *J Control Release*. 2019 Feb 28;296:68-80. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.01.018. Epub 2019 Jan 17.

Controlled release of corticosteroid with biodegradable nanoparticles for treating experimental autoimmune uveitis

Lixia Luo¹, Jin Yang², Yumin Oh³, Matthew J Hartsock⁴, Shiyu Xia⁵, Yoo-Chun Kim⁶, Zheng Ding⁷, Tuo Meng⁸, Charles G Eberhart⁹, Laura M Ensign¹⁰, Jennifer E Thorne¹¹, Walter J Stark⁶, Elia J Duh⁶, Qingguo Xu¹², Justin Hanes¹³

Affiliations + expand

PMID: 30660629 PMCID: PMC6476551 DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.01.018

- **Des nanoparticules injection sous-conjonctivales, à libération contrôlée**, contenant des stéroïdes associés à de l'acide carboxyl-poly lactique-co-glycolique
Réduisent considérablement l'inflammation dans des modèles d'uvéïte chez la souris

Les stratégies thérapeutiques prometteuses en cours de développement

INTRODUCTION

MOLÉCULES DÉJÀ CONNUES

THÉRAPIE À L'HORIZON

PRODUITS NATURELS

Nanotechnologie

- Malheureusement, ces formulations de nanoparticules sont à des stades de recherche très préliminaires
- La **distribution et l'élimination** des nanoparticules dans l'œil ne sont pas bien comprises à l'heure actuelle.

Review > J Nanobiotechnology. 2021 Jan 7;19(1):10. doi: 10.1186/s12951-020-00745-9.

Distribution of polymeric nanoparticles in the eye: implications in ocular disease therapy

Sean Swetledge ¹, Jangwook P Jung ¹, Renee Carter ², Cristina Sabliov ³

Affiliations + expand

PMID: 33413421 PMCID: PMC7789499 DOI: 10.1186/s12951-020-00745-9

Implant chirurgical permanent rechargeable: Port Delivery System

> Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017 Jan 1;58(1):96-105. doi: 10.1167/iov.16-20339.

Sustained Subconjunctival Delivery of Infliximab Protects the Cornea and Retina Following Alkali Burn to the Eye

Chengxin Zhou ¹, Marie-Claude Robert ², Vassiliki Kapoulea ¹, Fengyang Lei ¹, Anna M Stagner ³, Frederick A Jakobiec ³, Claes H Dohlman ¹, Eleftherios I Paschalis ⁴

Affiliations + expand

PMID: 28114570 PMCID: PMC5231904 DOI: 10.1167/iov.16-20339

- Administration sous-conjonctivale d'anticorps anti-TNF- α (infliximab) à l'aide d'un système d'administration de médicaments à base de polymères
- A 3 mois
 - Bonne tolérance
- Grâce à la technique d'immuno-localisation, le médicament a été détecté dans la conjonctive, la cornée, l'iris et la choroïde,

Les stratégies thérapeutiques prometteuses en cours de développement

INTRODUCTION

MOLÉCULES DÉJÀ CONNUES

THÉRAPIE À L'HORIZON

PRODUITS NATURELS

Thérapie génique

- La thérapie génique est la modification du gène défectueux impliqué dans le processus de la maladie dans les cellules hôtes.
- Les vecteurs sont viraux ou non viraux modifiés.
- L'avantage de l'œil en tant que cible pour la thérapie génique est attribué à sa facilité d'accès et à sa barrière hémato-oculaire.
- Plusieurs essais cliniques: DMLA, RP, le syndrome d'Usher, le glaucome et plusieurs autres.
- **Principale complication un échec thérapeutique et une perte de vision due à une inflammation intraoculaire.**

Review > [Cureus. 2022 Sep 24;14\(9\):e29533. doi: 10.7759/cureus.29533.](#)
eCollection 2022 Sep.

Ocular Gene Therapy: A Literature Review With Focus on Current Clinical Trials

Vaibhavi B Wasnik ¹, Archana R Thool ²

Affiliations + expand

PMID: 36312652 PMCID: PMC9590687 DOI: 10.7759/cureus.29533

Free PMC article

Thérapie génique

- Dans l'inflammation, un plasmide non viral codant pour des récepteurs solubles du TNF injectés dans le corps ciliaire sont électro-transfectés.
- Résultats prometteurs dans plusieurs modèles de souris et de rats

> Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Apr;50(4):1761-8. doi: 10.1167/iovs.08-3027.

Local ocular immunomodulation resulting from electrotransfer of plasmid encoding soluble TNF receptors in the ciliary muscle

Laura Kowalczyk ¹, Elodie Touchard, Serge Camelo, Marie-Christine Naud, Beatriz Castaneda, Nadege Brunel, Bernadette Besson-Lescure, Brigitte Thillaye-Goldenberg, Pascal Bigey, David BenEzra, Yvonne de Kozak, Francine Behar-Cohen

Affiliations + expand

PMID: 19321795 DOI: 10.1167/iovs.08-3027

Les stratégies thérapeutiques prometteuses en cours de développement

INTRODUCTION

MOLÉCULES DÉJÀ CONNUES

THÉRAPIE À L'HORIZON

PRODUITS NATURELS

Thérapie génique

- La société de biotechnologie Eyevevsys (Paris, France) utilise des plasmides non viraux pour induire la production de cytokines.
- À l'aide d'une petite aiguille, le dispositif insère des plasmides dans le muscle ciliaire et une série de courtes impulsions électriques induisent l'absorption de ces plasmides dans les cellules

Clinical Education / News / Headlines

APR 12, 2017

Plasmid-based uveitis therapy proceeding to phase I trial

Eyevevsys

Comprehensive Ophthalmology, Uveitis

Les stratégies thérapeutiques prometteuses en cours de développement

INTRODUCTION

MOLÉCULES DÉJÀ CONNUES

THÉRAPIE À L'HORIZON

PRODUITS NATURELS

Thérapie génique

> *J Control Release*. 2018 Sep 10;285:244-251. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.07.013. Epub 2018 Aug 1.

Non-viral ocular gene therapy, pEYS606, for the treatment of non-infectious uveitis: Preclinical evaluation of the medicinal product

Elodie Touchard ¹, Romain Benard ¹, Karine Bigot ¹, Jean-Denis Laffitte ¹, Ronald Buggage ¹, Thierry Bordet ¹, Francine Behar-Cohen ²

Affiliations + expand

PMID: 30009894 DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.07.013

- EYS606 un essai de phase I/II en EU pour le traitement du NIU en a inclus 9 patients recevant des doses croissantes du traitement EYE606
- Un patient a noté un gain de vision ≥ 10 lettres après deux semaines et deux patients ont noté une réduction $\geq 20\%$ de l'œdème maculaire et un gain de vision ≥ 12 lettres après six à huit mois.
- L'étude Electro ((NCT03308045) est un essai de phase 2 en cours aux États-Unis évaluant l'innocuité et l'efficacité de deux doses d'EYS606.

Les lentilles de contact: Drug-eluting contac lens

> *Biomaterials*. 2019 Oct;217:119285. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.119285. Epub 2019 Jun 21.

Topical sustained drug delivery to the retina with a drug-eluting contact lens

Amy E Ross ¹, Lokendrakumar C Bengani ¹, Rekha Tulsan ¹, Daniel E Maidana ², Borja Salvador-Culla ¹, Hidenaga Kobashi ², Paraskevi E Kolovou ², Hualei Zhai ¹, Koli Taghizadeh ³, Liangju Kuang ¹, Manisha Mehta ⁴, Demetrios G Vavvas ², Daniel S Kohane ⁵, Joseph B Ciolino ⁶

Affiliations + expand

PMID: 31299627 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119285

> *Acta Biomater*. 2020 Oct 15;116:149-161. doi: 10.1016/j.actbio.2020.08.013. Epub 2020 Aug 16.

Steroid-eluting contact lenses for corneal and intraocular inflammation

Lokendrakumar C Bengani ¹, Hidenaga Kobashi ¹, Amy E Ross ¹, Hualei Zhai ¹, Borja Salvador-Culla ², Rekha Tulsan ², Paraskevi E Kolovou ², Sharad K Mittal ¹, Sunil K Chauhan ¹, Daniel S Kohane ³, Joseph B Ciolino ⁴

Affiliations + expand

PMID: 32814140 PMCID: PMC8040324 DOI: 10.1016/j.actbio.2020.08.013

- Principe: des lentilles de contact contenant de la dexaméthasone (**Dex-DS**) délivrent une concentration rétinienne efficace suite à un passage trans-cornéen
- **Dex-DS** c'est un film de dexaméthasone-polymère encapsulé à l'intérieur d'une lentille de contact.
- Chez le lapin la concentration rétinienne du médicament 200 fois supérieures à celles des gouttes intensives (horaires) de dexaméthasone et une concentration dans le sang plus faibles.

Les stratégie thérapeutique prometteuse en cours de développement

INTRODUCTION

MOLÉCULES DÉJÀ CONNUES

THÉRAPIE À L'HORIZON

PRODUITS NATURELS

Les lentilles de contact: Drug-eluting contac lens

- Le risque est élevé de développer des ulcères cornéens et un retard de cicatrisation
- En cas d'utilisation prolongée, risque d'infection de la surface oculaire.
- Cela signifie le recours aux antibiotiques topiques préventifs ou ajouter un antibiotique dans la formulation de lentilles de contact.
- Leur utilisation clinique et leur indication restent floues à l'heure actuelle.

Les stratégie thérapeutique prometteuse en cours de développement

INTRODUCTION

MOLÉCULES DÉJÀ CONNUES

THÉRAPIE À L'HORIZON

PRODUITS NATURELS

Transplantation sous rétinienne de cellules épithéliales amniotiques humaines

- Dans un modèle de rat une injection sous-rétinienne des cellules épithéliales amniotiques humaines à j 0 et à j 6 après l'immunisation
- Résultats:
 - **Régression de l'inflammation oculaire, préservation structurelle des photorécepteurs**
 - Grâce une régulation à la baisse les cellules T auxiliaires (Th) 17 et en régulant à la hausse les cellules T régulatrices (Treg),
 - Supprime les protéine chimiotactique des monocytes (MCP)-1, d'IL-17 et d'interféron (IFN)- γ .
- L'étude actuelle fournit une nouvelle stratégie thérapeutique pour l'uvéite auto-immune et les maladies inflammatoires oculaires associées en clinique.

> Cell Transplant. 2018 Oct;27(10):1504-1514. doi: 10.1177/0963689718796196. Epub 2018 Aug 31.

Subretinal Transplantation of Human Amniotic Epithelial Cells in the Treatment of Autoimmune Uveitis in Rats

Jinying Li^{1 2 3}, Chen Qiu^{1 2 3}, Zheng Zhang⁴, Weixin Yuan^{1 2 3}, Zhen Ge⁵, Bing Tan^{1 2 3}, Pengjie Yang^{1 2 3}, Jia Liu^{1 2 3}, Xiaolong Zhu^{1 2 3}, Cong Qiu^{1 2 3}, Dongmei Lai⁶, Lihe Guo^{7 8}, Luyang Yu^{1 2 3}

Affiliations + expand

PMID: 30168350 PMID: PMC6180726 DOI: 10.1177/0963689718796196

[Free PMC article](#)

Les stratégies thérapeutiques prometteuses en cours de développement

INTRODUCTION

MOLÉCULES DÉJÀ CONNUES

THÉRAPIES À L'HORIZON

PRODUITS NATURELS

Review > J Immunol Res. 2021 Jul 16;2021:6683411. doi: 10.1155/2021/6683411.

eCollection 2021.

Research Progress on the Mechanism of Natural Product Ingredients in the Treatment of Uveitis

Sicong Li ¹, Fang Liu ², Kai Zhang ³, Yujia Tong ⁴, Xin Liu ⁵

Affiliations + expand

PMID: 34778467 PMCID: PMC8585548 DOI: 10.1155/2021/6683411

[Free PMC article](#)

- Résultats : 8 types d'ingrédients de produits naturels se sont avérés non seulement réguler l'expression des cytokines, la prolifération et la différenciation des cellules T auxiliaires.
- Conclusion : Ils ont de bons effets anti-inflammatoires sans provoquer d'effets indésirables graves, ce qui leur permet d'être des choix prometteurs pour la stratégie préventive et thérapeutique de l'uvéite.

Les stratégies thérapeutiques prometteuses en cours de développement

INTRODUCTION

MOLÉCULES DÉJÀ CONNUES

THÉRAPIES À L'HORIZON

PRODUITS NATURELS

• Alkaloids

- Matrine
- Berberine (BBR)

• Glycosides

- Total Glucosides of Paeony (TGP)
- Tripterygium wilfordii Polyglycoside

• Polysaccharide

- Astragalus Polysaccharide (APS)
- Hedysari Polysaccharide (HPS)
- Rhubarb Polysaccharide (RP)

• Polyphenol

- Curcumin

Table 3

Pharmacological actions on uveitis and related signal pathways of natural products.

Natural products	Pharmacological actions related to uveitis	Signal pathways	Symptoms that can be improved
Matrine	Anti-inflammation, inhibited proliferation of fibroblasts and neovascularization	TLR4-NF- κ B signaling pathway VEGF signaling pathway	Ciliary congestion, retinal edema, fundus hemorrhage, glaucoma, corneal neovascularization
Berberine	Anti-inflammation, regulation of gene expression, regulation of intestinal flora	IL-17 signaling pathway	Retinal edema and hemorrhage, corneal edema, retinal folding, iris congestion, iris adhesions
TGP	Anti-inflammation, antiapoptotic	Fas/FasL signaling pathway	Iris ciliary swelling, retinal edema, iris hemorrhage, hypopyon, miosis
TWP	Anti-inflammation, antiapoptotic	TLR-NF- κ B signaling pathway ERK/MAPK signaling pathway	Keratic precipitate, anterior chamber flare, iris edema, vision loss
APS	Anti-inflammation, antiapoptotic	TLR-NF- κ B signaling pathway	Glaucoma
HPS	Anti-inflammation	TLR-NF- κ B signaling pathway TRAF6/TAK1 signaling pathway	Hypopyon, vision loss
RP	Anti-inflammation	TLR-NF- κ B signaling pathway	Unknown
Curcumin	Antioxidation, anti-inflammation, antiapoptotic, antifibrinolytic effects	TLR4-MAPK/NF- κ B signaling pathway SDF-1/CXCR-4 signaling pathway Bcl-2/Bax/caspase-3 signaling pathway Nrf-2/HO-1 signaling pathway	Keratic precipitate, eye pain, blurred vision, ciliary congestion, aqueous and vitreous opacity

[Open in a separate window](#)

Les stratégie thérapeutique prometteuse en cours de développement

INTRODUCTION

MOLÉCULES DÉJÀ CONNUES

THÉRAPIES À L'HORIZON

CONCLUSION

- Plusieurs voies de recherche d'administration de médicaments anti-inflammatoires sont prometteuses.
- Certaines sont abouties d'autres encours de développement ou difficile à appliquer
- L'utilisation doit être réfléchie et de derniers recours
- Le traitement local ne doit pas méconnaître la maladie générale sous jacente