

## Vieillir avec une vue préservée

Des études sur le modèle animal permettent d'importants progrès en ophtalmologie

Une personne de plus de 70 ans sur trois est touchée par une dégénérescence maculaire. Cette maladie peut être notamment due à une croissance vasculaire pathogène qui endommage par endroits la macula lutea (ou tache jaune) au centre de la rétine, entraînant ainsi une dégradation de la faculté visuelle. Quelques années après le diagnostic, les patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ne peuvent généralement plus lire. Il y encore dix ans, il n'existait presque aucun moyen de traiter cette maladie très répandue.

### Stabilisation de la dégénérescence maculaire

Les chercheurs sont ensuite parvenus à limiter l'endommagement pathogène de la rétine grâce à une injection intravitréenne d'inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (vascular endothelial growth factor ou VEGF). L'utilisation de médicaments pour le traitement de la dégénérescence maculaire est désormais très fréquente. A elle seule, la clinique d'ophtalmologie de l'hôpital universitaire de Fribourg-en-Brisgau (Allemagne), qui a participé de manière déterminante au développe-

ment du nouveau traitement, traite chaque année 10 000 personnes âgées atteintes de dégénérescence maculaire par une injection d'anticorps anti-VEGF dans le corps vitré. L'injection permet de stopper la dégradation de la faculté visuelle chez la plupart des patients et même d'obtenir une amélioration à long terme chez beaucoup d'entre eux. Un tel développement aurait été inenvisageable sans l'emploi préalable de ces médicaments sur un modèle murin.

«Nous avons besoin de l'expérimentation animale



Fig. 1 Greffon transparent après une kératoplastie. Photo: Clinique d'ophtalmologie de l'hôpital universitaire de Fribourg

dans tous les domaines de l'ophtalmologie où nous voulons obtenir de nouvelles avancées dans le futur», souligne le Pr Thomas Reinhard, directeur de la clinique d'ophtalmologie à l'université de Fribourg-en-Brigau. Les recherches actuelles portent notamment sur les transplantations de la cornée. Chaque année, des milliers de patients peuvent bénéficier d'une nouvelle cornée grâce à des dons de tissus. Pour éviter toute réaction de rejet, les ophtalmologues ont généralement recours à des collyres à base de cortisone pendant un certain temps. Ce traitement est efficace, mais entraîne des effets indésirables considérables: infections, sécheresse oculaire, opacification de la cornée transplantée, cataracte. Chez 20 à 25 % des patients, ceux qui répondent aux stéroïdes, l'administration prolongée de cortisone peut même détruire le nerf optique.

### Transplantations de cornée sans cortisone

Les chercheurs recherchent donc des alternatives à la cortisone. Une équipe de scientifiques dirigée par Thomas Reinhard place notamment ses espoirs dans l'azithromycine. Ce collyre antibiotique est disponible sur le marché depuis un certain temps déjà. Depuis quelques années, on suppose que l'azithromycine pourrait aussi avoir des effets anti-inflammatoires et être ainsi utilisée en substitution de la cortisone en cas de transplantation de la cornée. Le Dr Katrin Wacker, chercheuse fribourgeoise, a récemment montré sur des rats que ce principe actif inhibait effectivement la réponse immunitaire en bloquant les cytokines pro-inflammatoires (protéines responsables de la croissance cellulaire qui favorisent l'inflammation). «Selon l'expérimentation animale, l'efficacité immunomodulatrice de l'azithromycine est semblable à celle de la cortisone, indique Thomas Reinhard; cette substance empêche la pénétration de cellules immunitaires susceptibles de déclencher une réaction de rejet et réduit l'opacification de la cornée».

Les chercheurs fribourgeois ont obtenu ces résultats avec un modèle établi de transplantation de la cornée (modèle de kératoplastie chez le rat). Ils ont transplanté la cornée de rats Fischer chez des rats Lewis. La transplantation syngénique – c'est-à-dire chez des rats de lignées consanguines (individus génétiquement identiques) – n'a entraîné aucune réaction de rejet ou inflammatoire, car le système immunitaire ne considèrerait pas le greffon comme un

élément étranger. Des réactions de rejet d'origine immunitaire ont en revanche été observées en cas de transplantation allogénique (lignée génétique différente) de la cornée. L'efficacité de médicaments potentiels, comme la cyclosporine A dans le passé ou l'azithromycine aujourd'hui, a pu être testée en se fondant sur ces données de base. Avec l'azithromycine, les essais réalisés avec le modèle de kératoplastie chez le rat ont montré que deux tiers des greffons étaient restés transparents et que seul un tiers avait été rejeté. Cela correspond approximativement au taux de réussite obtenu avec les traitements par la cortisone. Des études cliniques doivent désormais être réalisées pour démontrer la mesure dans laquelle un collyre à base d'azithromycine peut permettre de réduire l'administration de cortisone lors de transplantation de la cornée.

### Les chercheurs en ophtalmologie misent sur la souris

«L'expérimentation animale est avant tout utilisée pour la recherche pharmacologique, alors que la recherche chirurgicale repose en majeure partie sur d'autres méthodes telles que des interventions sur des yeux de cadavres», explique le Pr Thomas Kohnen, directeur de la clinique ophtalmologique universitaire de Francfort. Le Professeur Kohnen évoque un projet de recherche sur le processus d'accommodation que l'un de ses chefs de clinique a récemment mené aux Etats-Unis avec des primates. Dans les années 1970, l'ophtalmologue allemand Rainer Sundmacher a utilisé des singes pour des recherches sur la kératite (inflammation de la cornée) à Herpes Simplex. Thomas Reinhard précise toutefois que le modèle murin est, de loin, le modèle animal le plus important dans la recherche ophtalmologique. Ce dernier est bien défini et facile à élever. Viennent ensuite les rats et, parfois, les lapins, qui sont par exemple utilisés pour des recherches sur la cataracte. Cette maladie liée à l'âge s'accompagne d'une opacification du cristallin. Son traitement est généralement chirurgical, avec la mise en place d'un cristallin artificiel. Selon le Pr Kohnen, le lapin offre des conditions optimales pour simuler la cataracte chez l'être humain, car le taux de prolifération dans le sac capsulaire est relativement élevé chez cet animal.

L'opération est sûre et peu complexe. Il existe toutefois un risque d'infection bactérienne du cristallin

pendant l'intervention. Cette complication, qui survient chez un patient sur 1000, peut entraîner la perte de l'œil. Des expériences menées actuellement chez le lapin visent à déterminer si le fait d'enduire le cristallin d'un produit spécifique permettrait de prévenir les infections de manière plus sûre qu'aujourd'hui. Les scientifiques utilisent le lapin, car ses yeux se rapprochent plus de ceux de l'être humain que ceux de la souris au niveau du cristallin. La taille de ses yeux permet en outre une bonne implantation d'un cristallin artificiel.

### Principe des 3R

Conformément au principe des 3R, les chercheurs en ophtalmologie s'efforcent de trouver des méthodes substitutives à l'expérimentation animale et de réduire le nombre d'animaux utilisés ou les contraintes qu'ils subissent. L'Aachener Centrum für Technologietransfer in der Ophthalmologie (ACTO, centre de transfert technologique en ophtalmologie d'Aix-la-Chapelle, en Allemagne) offre un exemple de cet engagement. L'Ex Vivo Eye Irritation Test (EVEIT) développé dans ce centre permet d'éviter les essais sur des animaux vivants. Lors de l'EVEIT, la cornée de lapins d'abattoir est implantée sur une chambre artificielle de l'œil traversée par un liquide. Cette procédure expérimentale permet notamment à l'ACTO d'étudier en dehors du modèle animal vivant les processus physiques qui accompagnent l'administration d'un médicament (pharmacocinétique).

«Grâce à cette méthode, nous sommes les leaders mondiaux du domaine», indique le Dr Michael Du-

tescu, médecin spécialiste en ophtalmologie et collaborateur scientifique de l'ACTO. Les chercheurs utilisent par exemple l'EVEIT pour étudier la manière dont des médicaments ou des substances traitantes contribuent à la guérison de la cornée préalablement endommagée par de petites lésions superficielles. Les chercheurs du Werner Reichardt Centrum für integrative Neurowissenschaften (CIN, centre Werner Reichardt pour les neurosciences intégratives) de l'université de Tübingen ont choisi une autre voie pour éviter l'expérimentation animale. Ils testent des méthodes pour le traitement de la cécité et d'autres déficiences visuelles directement sur des tissus humains, qui proviennent de donateurs de cornée décédés ou de patients auxquels on a dû enlever un œil.

### Recherche sur le glaucome avec et sans recours au modèle animal

«Pour de nombreuses maladies de l'œil, notamment le glaucome à pression normale, il n'existe pas de modèle animal idéal», indique le Pr Josef Flammer, médecin dirigeant de la clinique ophtalmologique de l'hôpital universitaire de Bâle et chercheur de premier plan sur le glaucome. Le glaucome à pression normale est une forme de glaucome dans laquelle la pression intraoculaire n'est pas particulièrement élevée. Mais il existe aussi une forme de cette maladie du nerf optique, dont l'incidence augmente avec l'âge, associée à une augmentation de la pression intraoculaire. Pour cette forme, en revanche, les chercheurs s'appuient sur l'expérimentation animale, qui leur permet par exemple d'effec-

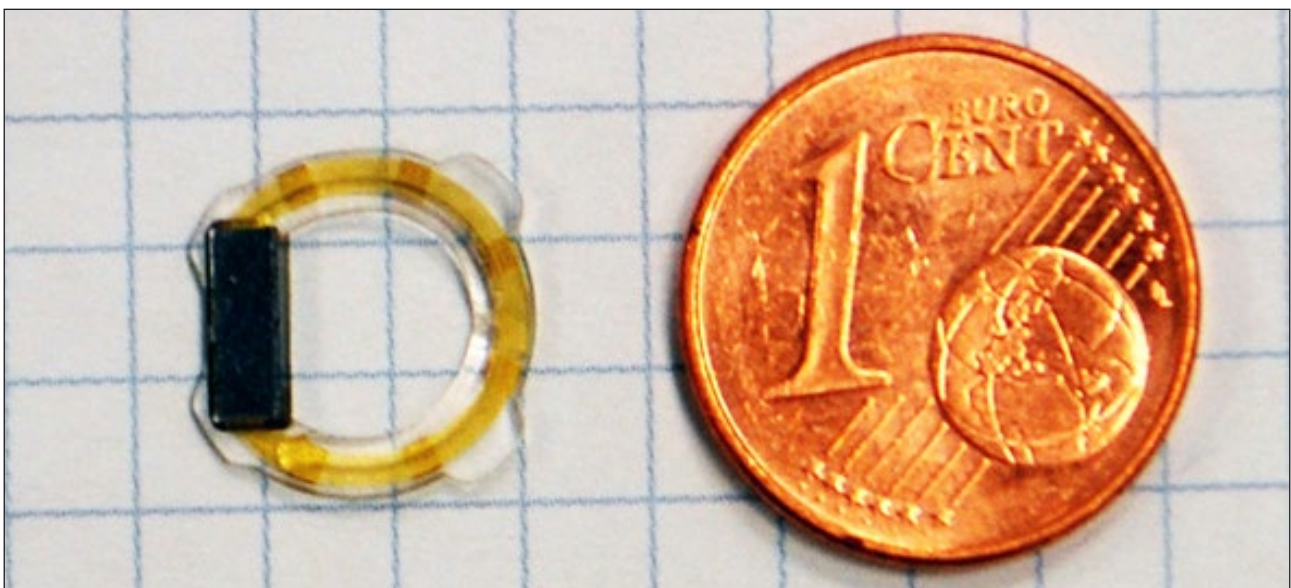


Fig. 2 Implant oculaire en forme d'anneau de l'entreprise de génie médical Implants Ophthalmic Products.  
Photo: Uwe Seidenfaden/clinique universitaire de Magdebourg

tuer des mesures de la pression intraoculaire afin de mieux comprendre la maladie et de trouver des traitements efficaces. Implants Ophthalmic Products, entreprise de génie médical, a développé un capteur de pression de la taille d'un pois qui peut être implanté dans l'œil pour un contrôle téléométrique de la pression intraoculaire. Ce capteur a été testé chez l'animal. Une étude d'application est en cours dans six cliniques ophtalmologiques universitaires allemandes.

La pression intraoculaire, qui joue un rôle essentiel dans le fonctionnement de l'œil, est régulée par l'humeur aqueuse, qui est produite par le corps ciliaire. Chez l'être humain en bonne santé, l'humeur aqueuse s'écoule de la chambre postérieure dans la chambre antérieure de l'œil, d'où elle rejoint la circulation sanguine en passant par de fines trabécules et le canal de Schlemm. Lorsque l'écoulement de l'humeur aqueuse est perturbé, la pression intraoculaire augmente, ce qui entraîne des lésions du nerf optique typiques du glaucome. Pour traiter le glaucome, les médecins essaient à ce jour de faire baisser la pression intraoculaire grâce à des médicaments. Une autre approche consiste à créer un canal d'évacuation artificiel à travers la sclérotique et la conjonctive. Un projet de recherche actuel de l'université de Fribourg vise à étudier, chez la souris, la manière dont on pourrait produire des canaux d'évacuation artificiels avec une «longue durée de vie» en utilisant des revêtements spéciaux.

### Modèle murin pour l'étude de la sécheresse oculaire

Un autre projet de recherche de la clinique ophtalmologique de Fribourg porte sur la sécheresse oculaire. «Nous en savons incroyablement peu sur la pathophysiologie de la sécheresse oculaire», explique le Pr Thomas Reinhard. Afin de mieux comprendre la maladie, les chercheurs collaborent avec

l'établissement d'expérimentation pour développer un modèle murin adapté. Dans un premier temps, les scientifiques souhaitent clarifier les mécanismes immunologiques fondamentaux à l'origine de la sécheresse oculaire. Ils entendent ensuite identifier les substances immunomodulatrices qui permettraient de traiter plus efficacement ce trouble qu'à ce jour. «Les essais chez l'animal nous permettent d'évaluer avec fiabilité les bénéfices et les risques de nouveaux traitements pour les patients, indique le Pr Reinhard. Dans la grande majorité des cas, je ne me risquerais pas à essayer de nouvelles approches thérapeutiques directement chez l'être humain.»

Il serait souhaitable de pouvoir comprendre les mécanismes complexes de l'organisme sans expérimentation stressante pour les animaux. Ce n'est malheureusement pas encore le cas aujourd'hui. Le dilemme persistera encore longtemps: pratiquer la recherche fondamentale sans essais sur des animaux signifierait renoncer à tout progrès médical. «L'Écho des souris» veut expliquer pourquoi et, à cette fin, relate des réussites médicales qui n'auraient pas été possibles sans l'expérimentation animale.

#### IMPRESSUM

Editeurs:



Basel Declaration Society, [www.basel-declaration.org](http://www.basel-declaration.org)

Recherche pour la vie

[www.forschung-leben.ch](http://www.forschung-leben.ch) | [www.recherche-vie.ch](http://www.recherche-vie.ch)

Auteure: Dr. Benedikt Vogel

Rédaction: Astrid Kugler, Directrice