

Compte rendu de l'ARVO 2009
Professeur Christian HAMEL
Directeur de l'Inserm U583. Montpellier
Génétique et thérapie des cécités rétiniennes
Membre du Comité Scientifique de SOS Rétinite France

Le congrès de l'association américaine de recherche en ophtalmologie et en vision est la réunion scientifique annuelle incontournable pour tous les chercheurs et médecins de la planète qui travaillent dans le domaine de la vision, que ce soit parce que la recherche est leur métier, ou simplement pour s'informer des avancées biomédicales en ophtalmologie.

Accélérer la recherche génétique

Dans le domaine des maladies rares qui est celui qui nous occupe, la recherche génétique reste toujours importante. Des gènes sont encore à découvrir, et nous identifions maintenant des mutations dans des régions géniques jusque là inexplorées parce que les moyens techniques ne le permettaient pas auparavant. Par ailleurs, dans le domaine des maladies fréquentes, on étudie les variants géniques qui conditionnent la prédisposition aux maladies, c'est-à-dire le facteur familial souvent repéré par les familles dans lesquelles sévit une DMLA ou un glaucome par exemple.

Outre de nouveaux gènes découverts (notamment par exemple le gène KLHL7 dans les rétinites pigmentaires, abs # 2322) des variants géniques importants ont été mis en évidence. Différents consortia sont en place dans le monde pour découvrir les gènes encore manquants, le plus vite possible.

Des systèmes à reséquençage rapide sont maintenant opérationnels et différentes équipes, en général travaillant dans le secteur privé, proposent des puces à ADN permettant de cribler une centaine de gènes en même temps. D'autres laboratoires privés proposent des tests ADN à des coûts variables pour différentes maladies. Ces tests qui sont maintenant disponibles ne sont en général pas couverts par la sécurité sociale. Ils peuvent représenter un coût important pour les patients. Ils doivent être proposés par le médecin généticien ou spécialiste et être obligatoirement interprétés par ces derniers en fonction de la maladie. Leur résultat doit ainsi toujours être rendu dans le cadre d'une consultation médicale spécialisée, qui doit préciser les limites de leur application.

Thérapie génique

La thérapie génique continue à progresser. Concernant l'amaurose congénitale de Leber et RPE65, 11 patients ont été traités par Jean Bennett aux USA. Les informations divulguées suggèrent qu'une amélioration significative de la vision a été constatée chez des sujets adolescents. Deux autres essais sont en cours pour ce gène (USA et Grande Bretagne) et l'essai français devrait démarrer en 2010.

Une réflexion importante a été engagée en ce qui concerne la maladie de Stargardt pour définir quels sont les patients qui pourraient bénéficier d'une thérapie génique. Cette interrogation est justifiée puisqu'il est évident que le bénéfice attendu de la thérapie génique est d'autant plus grand que la maladie est prise à son début. Ainsi, il y a des partisans pour réserver ce traitement à des malades vus au stade précoce et chez lesquels l'évolution pourrait être rapide. Néanmoins il est difficile de fixer les limites du traitement, et certains estiment que tous les patients devraient bénéficier de ce traitement. En fait, avec l'apparition d'autres traitements, en particulier pharmacologiques, il est probable que nous aurons différentes stratégies pour nous adapter à différentes formes de la maladie.

Des essais sont aussi en cours chez l'animal pour la choroidéramie en utilisant des lentivirus, et dans le rétinoblastome lié à l'X avec des virus AAV2/8.

Thérapie pharmacologique

Ces traitements, qui reposent sur des médicaments déjà connus ou nouveaux, vont peu à peu se développer avec les connaissances croissantes que nous avons sur les mécanismes des maladies. Ainsi, des essais cliniques vont-ils se mettre en place avec le rétinol 9-cis chez les patients ayant des mutations dans RPE65 ou LRAT. Des essais chez des souris ont montré que si on l'administre sous la forme d'un gel implanté sous la peau, la préservation des photorécepteurs est meilleure. Des essais chez l'homme vont être mis en route. Beaucoup d'autres essais chez la souris sont en cours. Le CNTF, qui est actuellement en phase 2 chez l'homme, a fait l'objet d'un premier bilan. L'épaisseur fovéolaire rétinienne est un peu augmentée mais la sensibilité rétinienne est diminuée, ce qui suggère que l'effet neuroprotecteur est limité. Chez la souris, le RdCVF favorise le fonctionnement des cônes, avec une augmentation des réponses électrophysiologiques. Enfin, dans la maladie de Stargardt, une étude de phase

Il est en cours en Suède avec un produit (ACU-4429) dont la composition ne nous a pas été révélée, qui diminuerait la cinétique du cycle visuel et l'accumulation de lipofuscine chez les souris *Abca4^{-/-}*, modèle de la maladie de Stargardt.

DMLA

Dans la DMLA, le rôle du facteur H du complément dans la prédisposition génétique à la maladie se confirme. Les souris *Cfh^{-/-}* accumulent beaucoup moins de lipofuscine que les souris normales.

Les systèmes artificiels

Ces systèmes représentent différents moyens technologiques dont le but est de permettre aux patients de conserver ou de retrouver une vision. Dans ce cadre, on peut distinguer deux groupes. Des systèmes dans lesquels la rétine est stimulée par une puce ou un capteur produisant du courant électrique, et les systèmes dans lesquels ce courant électrique est généré par modification génétique des cellules rétinienne.

Les systèmes reposant sur les puces ou un capteur continuent d'être améliorés. L'implant sous rétinien, d'après le Pr Zrenner, doit être placé sous la macula. La firme américaine Optobionics, qui travaille aussi sur un implant sous rétinien, utilise maintenant une stimulation infrarouge puisée à 905 nm qui permettrait de contourner le difficile problème d'une source électrique extérieure. L'image est captée par une micro-caméra. S'agissant des implants épirétiens, le système à 60 électrodes du Dr Humayun est maintenant en cours d'expérimentation. Les patients se prêtant à ces expérimentations peuvent percevoir des carrés très contrastés. D'autres systèmes épirétiens sont à l'étude. Ils sont complexes, utilisant une caméra pilotant une interface électronique (Artificial Vision Support Systems), cette dernière, par l'intermédiaire d'un câble ou par radiofréquence, transfère la stimulation à une platine de stimulation au contact de la rétine. Son avantage est la possibilité de moduler la stimulation après implantation.

Les systèmes basés sur la modification génétique des cellules rétinienne sont en plein développement depuis quelques années. Dans la rétinopathie pigmentaire et la DMLA, les photorécepteurs cônes et bâtonnets disparaissent progressivement, et sont à l'origine de la cécité. L'idée de ces systèmes est de rendre les autres neurones rétiens photosensibles. Ainsi ces neurones, qui n'ont normalement pas de fonction photoréceptrice, vont-ils devenir des photorécepteurs et assurer la fonction disparue. Cette idée, qui paraissait très audacieuse au début, se concrétise maintenant. Plusieurs essais ont été effectués chez des souris modèles de rétinopathie pigmentaire, de souche *rdl* par exemple, à un âge (8 mois) où la perte des photorécepteurs est totale depuis plusieurs mois et où les animaux sont totalement aveugles. Dans un premier temps, les souris reçoivent une injection dans l'œil de gènes qui permet à leurs neurones ganglionnaires de devenir photosensibles par expression d'une rhodopsine. Dans un second temps, on effectue des tests comportementaux chez ces souris qui permettent d'affirmer qu'elles sont redevenues stimulables par la lumière. Différents types d'opsine, ou de pigments visuels artificiels peuvent être utilisés pour reconstruire ce qu'on appelle l'antagonisme ON/OFF et qui permet normalement à notre rétine d'analyser les contrastes, un processus à la base de la formation de l'image dans le cerveau. Ces résultats sont très encourageants. Il reste que tous ces systèmes doivent utiliser des niveaux de lumière très élevés, peu compatibles avec une utilisation permanente. On étudie donc maintenant le moyen d'amplifier le signal émis par le pigment visuel ou d'utiliser des pigments sensibles à des sources lumineuses moins intenses, afin de rendre ce système utilisable chez l'homme.

En conclusion

Nous entrons progressivement dans une phase d'essais cliniques croissante, tant chez l'animal que chez l'homme. Cette phase, qui va durer plusieurs années, nous donnera les premiers résultats des différentes stratégies envisagées depuis longtemps chez l'animal, thérapie génique, neuroprotection, systèmes artificiels. Ces premiers résultats vont forger la base des traitements qui par la suite, deviendront utilisables en routine et pourront être appliqués au plus grand nombre. Pour accélérer ce processus de validation des essais thérapeutiques, il faut encore développer la finesse de nos examens en ophtalmologie, et il faut soutenir le plan maladies rares, afin que des ressources suffisantes soient allouées par le ministère de la Santé aux hôpitaux, à destination des centres de référence et de compétence qui mettent en œuvre ces essais. En même temps, l'innovation thérapeutique est toujours en marche et c'est ainsi que les systèmes artificiels de vision avec photosensibilisation des neurones rétiens constituent une nouvelle voie de traitement très originale. Plus tard, la thérapie cellulaire aura aussi probablement à jouer son rôle. L'expérience,

l'innovation, la persévérance finissent petit à petit par porter ses fruits. Nous sommes plus que jamais proches de succès thérapeutiques, et nous avons plus que jamais besoin d'une étroite collaboration entre l'association et nos laboratoires.