



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

## Les maladies héréditaires de la rétine • partie II



### Maladies héréditaires de la rétine (MHR)

- Les MHR constituent un groupe de maladies cliniquement et génétiquement hétérogènes qui touchent environ 1 personne sur 3000 à 1 personne sur 4000 dans le monde<sup>13</sup>.
- Aux États-Unis, avec une population de 330 millions d'habitants, environ 82500 à 110000 personnes sont atteintes de rétinite pigmentaire (RP) ou d'une maladie apparentée. Chaque MHR est considérée comme une «maladie orpheline». Par définition, elles touchent moins de 200000 personnes aux États-Unis.
- Avec une population mondiale actuellement estimée à plus de 7,74 milliards d'habitants, on estime qu'environ 1,94 à 2,58 millions de personnes à travers le monde ont l'un de ces troubles.
- À l'exception de la DMLA et du glaucome, qui sont des troubles polygéniques, les MHR sont de loin la cause la plus fréquente de perte visuelle héréditaire. La plupart des maladies sont de nature progressive, mais il existe également un certain nombre de MHR congénitales, peu ou pas progressives (par exemple, l'ACHM achromatopsie).

### Maladies panrétiniennes dégénératives progressives

Dystrophies bâtonnets-cônes: le dysfonctionnement des bâtonnets (c'est-à-dire l'héméralopie, la perte de la vision périphérique) est le principal problème (symptômes typiques de l'apparition)<sup>13</sup>.

## Il existe deux formes:

**Formes à début précoce:** prévalence estimée: -1:10 000, 1:20 000, environ 5 % de toutes les formes de RP et environ 20% des enfants dans les écoles pour aveugles dont:

- Rétinite pigmentaire à début précoce (EO-RP) - ARRP (15 gènes clonés à ce jour, dont certains sont identiques à ceux de l'amaurose congénitale de Leber (ACL)/de la dégénérescence rétinienne précoce sévère et de la rétinite pigmentaire autosomique récessive (ARRP) ou rétinite pigmentaire liée au chromosome X (XLRP) (2/5 gènes clonés).
- LCA/SECORD - typiquement AR (13 gènes), rarement AD (1 gène, CRX).
- Choroïdérémie - liée à l'X, mutations dans le gène CHM (REP-1) (peut être d'apparition tardive), dystrophie des cônes et des bâtonnets selon les caractéristiques de l'ERG, mais il s'agit d'une maladie de l'EPR affectant la santé de la rétine.

**Formes à déclenchement tardif:** Prévalence estimée: 1:3000 - 1:4000:

- RP - ARRP (44 gènes clonés + 2 cartographiés), ADRP (23 gènes + 1 cartographié).
- Dégénérescence rétinienne à déclenchement tardif (L-ORD) - AD (autosomique dominant), mutations du gène CTRP5.

Affections syndromiques de type RP (ciliopathies, comme RPGR = retinitis pigmentosa GTPase regulator). Les plus courantes sont les suivantes:

- **Syndrome de Bardet-Biedl** - RP avec obésité, polydactylie, anomalies génito-urinaires et dentaires, retard de développement, altération de l'olfaction.
  - Prévalence estimée:  $\leq$  1:100 000 (probablement une sous-estimation grossière).
  - Généralement hétérogène (18 gènes cartographiés et clonés à ce jour).
- **Syndrome d'Usher** - RP avec perte auditive (et dysfonctionnement vestibulaire).
  - Prévalence ~ 1:20 000 aux États-Unis, représente ~3%-6% des sujets atteints de déficience auditive congénitale et 50% des cas de surdicécité dans le monde:

### 3 principaux sous-types cliniques (Type I, II et III)

- Type 2 a (gène USH2A): le plus fréquent, également ARRP sans SNHL (perte auditive neurosensorielle).
- Génétiquement hétérogène (18 gènes cartographiés, 15 clonés).
- Pseudo-Usher (également connu sous le nom de type IV) dû à des mutations RPGR associées au SNHL et à l'URTI (Infection des voies respiratoires supérieures), lié au chromosome X.

- Dystrophie des cônes (COD) et dystrophie des cônes et des bâtonnets (CORD): le dysfonctionnement des cônes (c'est-à-dire l'aversion à la lumière, la perte d'acuité visuelle et de vision centrale) est la seule ou la principale plainte au moment de l'apparition:

- Prévalence globale estimée -1:10 000 à 1:30 000 personnes, le CORD représentant la plupart des cas.
- 29 gènes cartographiés, 23 gènes cartographiés à ce jour.

### Syndrome de Bardet-Biedl (BBS)

Le syndrome de Bardet-Biedl (BBS) est un trouble complexe qui affecte de nombreuses parties du corps, dont la rétine. Les personnes atteintes de ce syndrome présentent une dégénérescence rétinienne similaire à la rétinite pigmentaire (RP)<sup>14</sup>.

Le diagnostic du syndrome de Bardet-Biedl est souvent confirmé dans l'enfance lorsque des problèmes visuels dus à la RP sont découverts. Le premier symptôme de la RP est la cécité nocturne. L'héméralopie rend la vision difficile dans des conditions de faible luminosité.

La RP entraîne ensuite une perte progressive de la vision périphérique. La perte de la vision périphérique est souvent appelée «vision en tunnel». Les personnes atteintes de Bardet-Biedl peuvent également subir une perte de la vision centrale pendant l'enfance ou l'adolescence.

En plus de la RP, la polydactylie (doigts et/ou orteils supplémentaires) et l'obésité sont des caractéristiques du syndrome de Bardet-Biedl. Le syndrome est généralement suspecté pour la première fois lorsqu'un enfant naît avec une polydactylie. Les symptômes de PR et l'obésité qui s'ensuivent confirment le diagnostic. Les doigts et les orteils supplémentaires sont généralement retirés pendant l'enfance ou la petite enfance. Une légère palmure (peau supplémentaire) entre les doigts et les orteils est également fréquente.

La plupart des individus ont également des pieds courts et larges. L'obésité peut être présente dès l'enfance et se limite généralement au tronc du corps. De nombreux individus sont également plus petits que la moyenne.

Environ la moitié des personnes atteintes du syndrome de Bardet-Biedl présentent des troubles du développement allant d'une déficience légère ou d'un retard du développement émotionnel à une déficience intellectuelle. Le degré de déficience intellectuelle peut aller d'une déficience cognitive légère à une déficience intellectuelle sévère. Les personnes atteintes peuvent également souffrir d'une maladie rénale. Les anomalies rénales peuvent affecter la structure et la fonction des reins et entraîner une déficience rénale grave.

Le syndrome de Bardet-Biedl est transmis génétiquement dans les familles selon le modèle autosomique récessif d'hérédité du syndrome de Bardet-Biedl. Dans ce type d'hérédité, les deux parents, appelés porteurs, ont un gène du syndrome apparié à un gène normal. Chacun de leurs enfants a alors 25% de chances (soit 1 chance sur 4) d'hériter des deux gènes Bardet-Biedl (un de chaque parent) nécessaires pour provoquer la maladie. Les porteurs ne sont pas affectés, car ils ne possèdent qu'une seule copie du gène. Les chercheurs ont identifié 18 gènes qui, lorsqu'ils sont mutés, peuvent chacun causer le BBS.

Le BBS peut être causé par des changements (mutations) dans plus de 20 gènes différents. Il se transmet généralement sur un mode autosomique récessif. Vous trouverez ci-dessous une description plus technique des modifications génétiques à l'origine du BBS et des associations cliniques connues<sup>15</sup>.

Il existe de nombreuses mutations génétiques connues pour entraîner le développement du BBS, dont certaines sont présentées ci-dessous :

BBS1, BBS2, ARL6 (BBS3), BBS4, BBS5, MKKS (BBS6), BBS7, TTC8 (BBS8), BBS9, BBS10, TRIM32 (BBS11), BBS12, MKS1 (BBS13), CEP290 (BBS14), WDPCP (BBS15), SDCCAG8 (BBS16), LZTFL1 (BBS17), BBIP1 (BBS18), IFT27 (BBS19), IFT72 (BBS20), et C8ORF37 (BBS21).

**Malgré le grand nombre de gènes déjà identifiés comme étant associés au BBS, les mutations génétiques n'ont pas été identifiées chez environ 20 % à 30 % des personnes atteintes du BBS.**

De plus, il n'y a pas de lien clair entre les différentes mutations identifiées et la gravité de la maladie, mais certaines tendances ont émergé.

Les patients présentant des mutations dans le gène *BBS1* semblent présenter une atteinte ophtalmologique plus légère. En revanche, les patients présentant des mutations dans les gènes *BBS2*, *BBS3* et *BBS4* connaissent une détérioration classique de leur vision. Les patients présentant des mutations dans le gène *BBS10* ont généralement une tendance nettement accrue à l'obésité et à la résistance à l'insuline.

## Thérapie génique

La thérapie génique<sup>16</sup> consiste à introduire de nouveaux gènes dans les cellules d'un patient afin qu'elles remplacent les gènes défectueux, manquants, ou qui ne marchent pas correctement. En utilisant un virus spécifiquement conçu, on introduit de nouveaux gènes dans les cellules.

Cette procédure est utilisée, car les virus introduisent naturellement leur propre matériel génétique dans les cellules. Dans le cas de la luxturne, les nouveaux gènes remplacent les gènes endommagés se trouvant dans les cellules rétiniennes. Ces cellules sont chargées de détecter la lumière et transformer les signaux pour les envoyer au cerveau, qui va les traiter.

**Pour atteindre la cellule cible, le gène thérapeutique nécessite un véhicule: le vecteur. Les vecteurs non viraux synthétiques sont faciles à produire. Ils peuvent transporter des séquences d'ADN de grande taille et présentent peu de risques de pathogénicité. Malheureusement, leur efficacité *in vivo* reste faible<sup>17</sup>.**

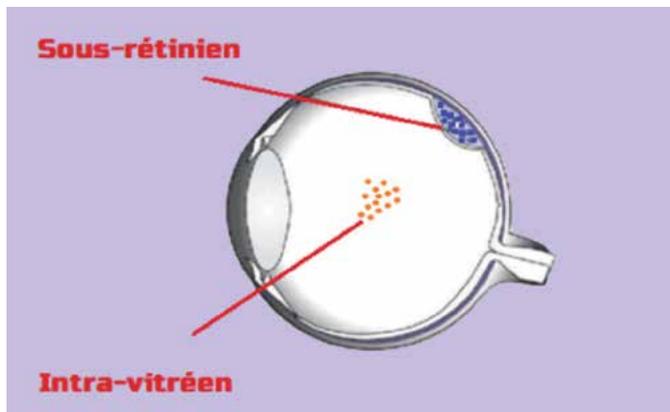
Les vecteurs viraux sont par contre beaucoup plus efficaces pour acheminer l'ADN dans le noyau de cellules hôtes. Pour être efficace et sûr, le « bon vecteur » nécessite d'être non pathogène, non répliquatif, non immunogène et non intégratif, pour éviter le risque de mutagenèse. Il doit cibler spécifiquement le type cellulaire désiré et permettre une expression du gène sur le long cours. Pour obtenir le profil souhaité en fonction de la maladie et de la cellule cible, il est possible de faire varier de multiples paramètres: la famille du virus utilisé (herpès, adénovirus, lentivirus), son sérotype, sa capside, le promoteur du gène thérapeutique qu'il transporte. Actuellement les virus adénoassociés (AAV) sont les vecteurs les plus utilisés pour le traitement des maladies rétiniennes. Leur principal défaut est la taille relativement petite de la cassette d'expression qu'ils sont capables de transporter et qui ne permet de vectoriser qu'un gène de taille restreinte. Les lentivirus d'origine équine leur sont parfois préférés, du fait de leur capacité de transport plus importante. D'autres facteurs entrent également en compte pour optimiser le transfert du gène: le volume de liquide injecté, la concentration virale, la voie d'injection, le site d'injection (rétine saine ou dégénérée), le stade évolutif de la maladie et la gestion de la fenêtre thérapeutique<sup>17</sup>.

La transparence des milieux qui l'entourent rend la rétine accessible à de multiples examens fonctionnels et d'imagerie non invasive, et permet de suivre la dissémination et l'activité du gène transduit. L'atteinte bilatérale et relativement symétrique des RP permet de traiter un seul œil et de le comparer à l'autre œil, qui sert alors de contrôle. La rétine est facilement accessible chirurgicalement par voie intravitréenne ou sous-rétinienne. L'injection sous-rétinienne par voie de vitrectomie est une procédure chirurgicale à risque.

Elle est cependant préférée actuellement à la voie intravitréenne, car la transduction du gène thérapeutique y est beaucoup plus efficace. Si l'apport du gène thérapeutique peut s'effectuer *ex vivo* (des cellules du patient sont prélevées, modifiées *in vitro*, puis réinjectées dans l'organe cible), la stratégie *in vivo* (injection du gène directement dans l'organe cible) est privilégiée en ophtalmologie<sup>17</sup>.

L'objectif est d'apporter, au contact de la rétine (dans l'espace sous-rétinien), l'ADN codant induisant la protéine RPE65 humaine grâce à un vecteur viral (capside d'un adénovirus modifié). Le médicament est administré par injection intraoculaire sous-rétinienne d'une dose unique, dans chacun des deux yeux, au bloc opératoire par un ophtalmologiste entraîné. Un traitement immunomodulateur (par prednisone ou équivalent) est associé pour réduire le risque d'immunogénéité<sup>18</sup>.

À date, la thérapie génique sous-rétinienne est le traitement principal utilisé pour une grande majorité de maladies rétinienne héréditaires: achromatopsie, choroïdérémie, amaurose congénitale de Leber, rétinite pigmentaire autosomique récessive, rétinite pigmentaire liée au chromosome X, maladie de Stargardt et syndrome d'Usher de type 1B. Le syndrome d'Usher de type 2A et la rétinopathie liée à l'X requièrent un traitement intravitréen<sup>13</sup>.



Avec plus de 300 gènes responsables de la maladie cartographiés et plus de 260 clonés, le domaine des maladies rétinienne héréditaires a connu des avancées considérables au cours des deux dernières décennies. Cette vaste hétérogénéité génétique représente à la fois une grande opportunité et un défi remarquable. L'identification des causes de tant de formes de MRH et la connaissance croissante de leurs fonctions et des mécanismes pathologiques sous-jacents ont permis de développer de nouvelles possibilités de traitement spécifiques aux gènes et aux maladies<sup>19</sup>.

Cependant, le développement et la mise à disposition au chevet du patient de traitements spécifiques à un gène ou à une maladie pour chacun des gènes identifiés à ce jour sont des tâches redoutables dont la mise en œuvre complète peut prendre des décennies.

Avec les nouveaux traitements passionnants qui visent désormais un niveau encore plus granulaire, en ciblant non seulement des gènes spécifiques mais, en fait, des mutations spécifiques, la tâche à accomplir est élargie de plusieurs ordres de grandeur. En outre, les traitements spécifiques à un gène ou à une maladie dépendent de la persistance des cellules cibles et d'une fonction visuelle suffisante pour être efficaces.

Le domaine de la thérapie d'augmentation génique (thérapie génique en abrégé) a connu une percée majeure avec l'approbation par la FDA américaine du voretigene-neparvovec-rzyl (Luxturna, SparkTherapeutics) pour les rétinopathies liées au RPE65. Bien que cette approbation ait créé un élan majeur dans le domaine, ce groupe de rétinopathies est principalement de type amaurose congénitale de Leber (ACL) et rétinite pigmentaire à début précoce, affectant un groupe relativement faible de patients atteints de DRI. Il convient de souligner que, pour que la thérapie génique soit possible, il est nécessaire de connaître le gène responsable de chaque maladie et de chaque patient, ce qui souligne l'importance du génotypage des patients affectés par l'intermédiaire de laboratoires de diagnostic certifiés CLIA.

À ce stade de l'ère de la thérapie génique pour les MRH, la plupart des essais reposent sur la thérapie génique à base de vecteurs adénoassociés (AAV) et sur une approche d'injection sous-rétinienne, comme le fait voretigène. Dans la plupart des essais en cours, l'objectif est de délivrer une copie du gène normal dans les cellules des photorécepteurs ou de l'épithélium pigmentaire de la rétine à l'aide des vecteurs AAV. Cette approche invasive nécessite une vitrectomie et une rétinotomie complètes pour délivrer le traitement par voie sous-rétinienne.

L'une des principales limites de cette approche est qu'il n'est pas possible d'administrer la thérapie génique à l'ensemble de la rétine, mais qu'il faut choisir une ou plusieurs zones pour recevoir le traitement sous-rétinien qui définira la zone traitée. Ainsi, la ou les zones à traiter doivent également être choisies avec soin, en visant les zones qui présentent une intégrité résiduelle des cellules cibles et, idéalement, une fonction mesurable. Par exemple, il peut y avoir peu ou pas de bénéfice à traiter des yeux sans fonction mesurable médiée par les bâtonnets si le gène à délivrer est spécifique aux bâtonnets. Il existe toutefois des exceptions à cette règle empirique, et les rétinopathies liées à la *RPE65* en sont un parfait exemple. Dans ces pathologies, il peut y avoir un décalage important entre la fonction et l'intégrité structurelle.

Voici d'autres stratégies émergentes en matière de thérapie génique: l'édition de gènes à l'aide de la technologie basée sur CRISPR/Cas9-, dans laquelle des répétitions palindromiques courtes régulièrement espacées en grappes (CRISPR) complexes avec une nucléase associée à CRISPR (Cas) peuvent être utilisées pour créer des cassures dans les séquences d'ADN qui peuvent ensuite être utilisées pour mettre en œuvre des stratégies d'édition de gènes. Par exemple, une stratégie «couper et enlever» est testée dans l'essai LCA-CEP290 Editas.

Dans cette approche, des oligonucléotides antisens d'édition (eAONs) sont utilisés pour corriger le défaut de la cible après la transcription de l'ADN, mais avant la traduction, de sorte que la protéine résultante est normalisée ou grandement améliorée par rapport à sa version mutée. Cette stratégie est utilisée dans les essais ProQR. Actuellement, la technologie CRISPR/Cas9 repose sur les mêmes approches basées sur les vecteurs AAV que les thérapies géniques actuelles, tandis que les eAONs sont de petites molécules qui peuvent être injectées par voie intravitréenne. Ainsi, elles peuvent, du moins en théorie, atteindre n'importe quelle partie de la rétine capable de répondre à la thérapie.

Bien que cette dernière approche présente des avantages inhérents, à savoir, sa facilité d'administration et sa portée panrétinienne, les effets du traitement diminuent avec le temps, car l'ARNm incorrect continue d'être produit par l'ADN muté du patient. Par conséquent, des injections périodiques répétées sont nécessaires. De plus, cette technologie est actuellement spécifique à une mutation ou à un exon, ce qui signifie qu'il est nécessaire de développer plusieurs traitements spécifiques pour chaque gène afin de pouvoir traiter tous les patients. Néanmoins, il existe maintenant des preuves publiées que la technologie basée sur l'eAON apporte des avantages mesurables aux patients atteints du *LCA-CEP290* après une seule injection. Un autre essai, pour le syndrome d'Usher de type 2A, a commencé, et d'autres sont prévus dans un avenir relativement proche.

### Approches nutritionnelles antioxydantes et neuroprotectrices

Les approches nutritionnelles antioxydantes et neuroprotectrices des IRD ont été testées avec un succès partiel au cours des dernières décennies, et certaines approches prometteuses fondées sur des preuves sont également en cours de test (tableau 3). D'autres approches dans ce domaine sont principalement destinées aux patients atteints d'IRD à un stade avancé de la maladie pour lesquels les traitements spécifiques aux gènes ne sont plus une option, ou sont des options de restauration visuelle pour des conditions dans lesquelles le bénéfice des approches spécifiques aux gènes est limité au tissu restant mais ne peut pas être étendu à d'autres zones plus affectées (par exemple, l'atrophie maculaire dans la maladie de Stargardt). La seule méthode de ce type qui est approuvée par la FDA est la prothèse rétinienne Argus II (Second Sight)<sup>19</sup>.

Les approches expérimentales en cours comprennent l'injection intravitréenne ou l'implantation sous-rétinienne de cellules souches et des traitements hybrides qui utilisent une approche basée sur un vecteur AAV pour délivrer à la rétine interne des gènes artificiels codant pour des pigments visuels photosensibles de type rhodopsine que l'on ne trouve normalement que dans les microalgues photosensibles. D'autres approches similaires sont en cours de développement.

Malgré l'excitation légitime qui entoure le domaine des MRH et l'élan formidable qu'il connaît, il est nécessaire de développer des traitements plus efficaces et plus faciles à administrer. Les efforts en cours pour surmonter les limites des thérapies géniques basées sur les vecteurs viraux, la poursuite du développement des traitements basés sur CRISPR/Cas9- et le développement à haut débit d'approches ciblant l'ARNm promettent d'améliorer à la fois l'efficacité de la thérapie génique et l'éventail des maladies traitables.

Des options pour le traitement des maladies génétiques causées par des mutations non-sens sont également en cours de développement. Elles comprennent l'administration sous-cutanée d'aminoglycosides synthétiques avancés, optimisés en tant que médicaments à lecture translationnelle (translational readthrough drugs, ou TRID). Les composés ELX en cours de développement par Eloxx Pharmaceuticals appartiennent à cette catégorie. Une approche mécaniste similaire est utilisée par Ataluren (PTC Therapeutics), un médicament en suspension orale testé dans d'autres maladies génétiques.

.....

**Des efforts importants sont également en cours pour identifier des vecteurs viraux améliorés permettant d'atteindre un taux de transfection adéquat et étendu par voie intravitréenne et pour développer des approches alternatives d'administration du traitement, telles que des canules transvitréennes fines ne nécessitant pas de vitrectomie ou des dispositifs suprachoroidaux.**

.....

De même, la croissance des options de traitement indépendantes du gène ou de la maladie permettra de mettre au point des thérapies plus largement applicables. Un exemple en est l'essai prévu par Sparing Vision, une société française qui travaille sur le lancement d'essais avec le facteur de viabilité des cônes dérivé des bâtonnets, une molécule antioxydante de type thiorédoxine qui est normalement produite par les bâtonnets et qui a des effets protecteurs et de sauvetage sur les cônes. Une approche comme celle-ci pourrait s'avérer précieuse pour les patients atteints de maladies primaires des bâtonnets chez qui trop de dommages aux bâtonnets se sont déjà produits et chez qui la thérapie génique visant à restaurer une expression protéique normale dans les bâtonnets pourrait ne plus être une approche viable.

D'autres orientations indépendantes des gènes pourraient inclure le ciblage de l'accumulation intracellulaire de composés toxiques et de certains changements pro-inflammatoires qui se produisent dans la rétine des patients atteints de MRH.

Enfin, comme cela a été récemment discuté lors de la réunion ARVO 2019 à Vancouver, en s'inspirant des normes de soins et des essais cliniques en oncologie, le temps des thérapies combinées pour les MRH semble être proche. Des essais dans lesquels des approches spécifiques à un gène ou à une maladie peuvent être associées à des approches non spécifiques (par exemple, des agents neuroprotecteurs) peuvent être envisagés dans un avenir proche<sup>19</sup>.

### **La FDA approuve une nouvelle thérapie génique pour traiter les patients atteints d'une forme rare de perte de vision héréditaire**

En 2017, la Food and Drug Administration américaine a approuvé Luxturna (voretigène-néparvovec-rzyl), une nouvelle thérapie génique, pour traiter les enfants et les adultes atteints d'une forme héréditaire de perte de vision pouvant entraîner la cécité. Luxturna est la première thérapie génique à administration directe approuvée aux États-Unis qui cible une maladie causée par des mutations dans un gène spécifique<sup>20</sup>.

«L'approbation d'aujourd'hui marque une autre première dans le domaine de la thérapie génique, à la fois dans le fonctionnement de la thérapie et dans l'extension de l'utilisation de la thérapie génique au-delà du traitement du cancer pour le traitement de la perte de vision et cette étape renforce le potentiel de cette approche révolutionnaire dans le traitement d'un large éventail de maladies difficiles. L'aboutissement de décennies de recherche s'est traduit cette année par trois autorisations de thérapie génique pour des patients atteints de maladies graves et rares. Je suis convaincu que la thérapie génique deviendra un pilier du traitement, voire de la guérison, de nombre de nos maladies les plus dévastatrices et les plus rebelles, a déclaré le commissaire de la FDA, Scott Gottlieb, M.D. Nous sommes à un tournant en ce qui concerne cette nouvelle forme de thérapie et, à la FDA, nous nous efforçons d'établir le cadre politique approprié pour tirer parti de cette ouverture scientifique. L'année prochaine, nous commencerons à publier une série de documents d'orientation sur le développement de produits spécifiques de thérapie génique afin de définir des paramètres modernes et plus efficaces, y compris de nouvelles mesures cliniques, pour l'évaluation et l'examen de la thérapie génique pour différentes maladies hautement prioritaires où la plateforme est ciblée».

Luxturna est autorisé pour le traitement des patients atteints d'une dystrophie rétinienne associée à une mutation bialélique confirmée du gène RPE65, qui entraîne une perte de la vision et peut provoquer une cécité complète chez certains patients.

Les dystrophies rétiniennes héréditaires constituent un vaste groupe de troubles rétiniens génétiques qui sont associés à un dysfonctionnement visuel progressif et qui sont causés par des mutations dans l'un des plus de 220 gènes différents. La dystrophie rétinienne associée à une mutation bialélique du gène RPE65 touche environ 1000 à 2000 patients aux États-Unis. Les porteurs de mutations bialéliques ont une mutation (pas nécessairement la même) dans les deux copies d'un gène particulier (une mutation paternelle et une mutation maternelle).

Le gène RPE65 fournit des instructions pour la fabrication d'une enzyme (une protéine qui facilite les réactions chimiques) qui est essentielle à une vision normale. Les mutations du gène RPE65 entraînent une réduction ou une absence de l'activité du RPE65, ce qui bloque le cycle visuel et entraîne une déficience visuelle. Les personnes atteintes de dystrophie rétinienne associée à une mutation bialélique du gène RPE65 voient leur vision se détériorer progressivement au fil du temps. Cette perte de vision, qui survient souvent pendant l'enfance ou l'adolescence, finit par aboutir à une cécité complète.

Luxturna agit en délivrant une copie normale du gène RPE65 directement aux cellules de la rétine. Ces cellules rétiniennes produisent alors la protéine normale qui convertit la lumière en un signal électrique dans la rétine pour rétablir la perte de vision du patient. Luxturna utilise un virus adénoassocié naturel, qui a été modifié à l'aide de techniques d'ADN recombinant, comme véhicule pour délivrer le gène RPE65 humain normal aux cellules rétiniennes afin de restaurer la vision.



Le Luxturna ne doit être administré qu'aux patients dont les cellules rétiniennes sont viables selon le(s) médecin(s) traitant(s). Le traitement par Luxturna doit être effectué séparément dans chaque œil, à des jours différents, avec un intervalle d'au moins six jours entre les interventions chirurgicales. Il est administré par injection sous-rétinienne par un chirurgien expérimenté en chirurgie intraoculaire. Les patients doivent être traités par une courte cure de prednisone orale afin de limiter la réaction immunitaire potentielle au Luxturna.

La sécurité et l'efficacité du Luxturna ont été établies dans le cadre d'un programme de développement clinique avec un total de 41 patients âgés de 4 à 44 ans. Tous les participants présentaient des mutations RPE65 bialéliques confirmées. La preuve principale de l'efficacité du Luxturna a été établie lors d'une étude de phase 3 menée auprès de 31 participants en mesurant le changement, entre le début de l'étude et un an plus tard, de la capacité d'un sujet à parcourir une course d'obstacles à différents niveaux de lumière. Le groupe de patients ayant reçu Luxturna a montré une amélioration significative de sa capacité à effectuer le parcours d'obstacles à faible luminosité par rapport au groupe témoin.

Les effets indésirables les plus fréquents du traitement par Luxturna ont été les suivants: rougeur des yeux (hyperémie conjonctivale), cataracte, augmentation de la pression intraoculaire et déchirure de la rétine<sup>23</sup>.

C'est en octobre 2020 que Santé Canada a approuvé Luxturna<sup>MD</sup> (voretigène néparvovec), une thérapie génique administrée en une dose unique pour le traitement des patients adultes et des enfants qui ont une perte de vision due à une dystrophie rétinienne héréditaire causée par des mutations bialléliques confirmées du gène RPE65, et qui possèdent suffisamment de cellules rétiniennes viables. La présence de mutations bialléliques du gène RPE65 doit être confirmée par un laboratoire autorisé au moyen de méthodes validées.

## Recommandations sur l'évaluation clinique des patients atteints de dégénérescences rétiniennes héréditaires • 2016

En 2016, l'American Academy of Ophthalmology a publié un énoncé clinique «Recommandations on Clinical Assessment of Patients with Inherited Retinal Degenerations»<sup>21</sup> qui recommandait pour la première fois le dépistage multigène. Ce rapport avait été précédé d'un autre rapport en 2012 (American Academy of Ophthalmology Task Force on Genetic) concernant les recommandations publiées en matière de tests génétiques pour les maladies oculaires héréditaires.

«Les dégénérescences rétiniennes héréditaires comprennent un large éventail de maladies génétiquement et phénotypiquement hétérogènes qui ont en commun la perte progressive de la fonction des photorécepteurs accompagnée d'une perte de vision. La compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent la dégénérescence rétinienne s'est considérablement améliorée, ce qui a conduit à des essais cliniques de thérapies susceptibles de ralentir la dégénérescence des photorécepteurs ou de restaurer une partie de la vision. Ces traitements ciblent différentes causes génétiques de la maladie et différents stades du processus dégénératif; dans certains cas, les traitements seront ciblés sur les gènes ou les mutations de la maladie. Les soins cliniques des patients sont devenus de plus en plus sophistiqués au cours de la dernière décennie grâce à des outils de diagnostic plus nombreux et améliorés (par exemple, tests génétiques, nouveaux tests non invasifs de la fonction visuelle et études d'imagerie). Ces lignes directrices sont présentées pour mettre en évidence certaines de ces avancées pour les praticiens et les patients, et pour développer des normes pour une meilleure utilisation des nouvelles technologies dans le but d'optimiser les soins aux patients et d'aider les médecins et les patients à mieux identifier les occasions de participer à des essais cliniques et de bénéficier de nouvelles thérapies<sup>22</sup>.»

### Examens des patients atteints de dégénérescences rétiniennes héréditaires

#### Les objectifs des évaluations des patients sont les suivants:

1. Établir le bon diagnostic, ce qui aide le patient à recevoir les soins appropriés (pronostic, surveillance des comorbidités et de l'implication d'autres systèmes, et fourniture de services de soutien tels que l'entraînement à la basse vision); cela suppose que d'autres causes non génétiques de dégénérescence rétinienne ont été envisagées et exclues.
2. Fournir des informations sur la nature génétique et la transmission génétique de la maladie et ses implications pour les autres membres de la famille.
3. Fournir des informations sur les essais cliniques et les nouveaux traitements en cours ou à venir.

Un historique oculaire et médical complet et un pedigree documentant les antécédents familiaux de maladies oculaires doivent être obtenus lors de la visite initiale et mis à jour lors des visites suivantes. Les tests de génétique moléculaire (génotypage) du patient et des membres de sa famille peuvent être utiles pour confirmer le diagnostic et permettre de fournir des informations correctes au patient et à sa famille; ils sont souvent une condition préalable à la participation à divers essais de traitement. L'évaluation clinique doit inclure la meilleure acuité visuelle corrigée à l'aide de tableaux oculaires standardisés et une réfraction manifeste, une biomicroscopie, une mesure de la pression intraoculaire et une ophtalmoscopie dilatée pour identifier les caractéristiques oculaires, telles que les drusens du nerf optique, la cataracte et/ou l'œdème maculaire cystoïde (OMC) qui interfèrent avec la vision; ces deux dernières conditions peuvent faire l'objet d'un traitement. Une photographie standard du fond d'œil en couleur ou à grand champ doit être réalisée lors de la visite initiale pour documenter l'état de la maladie et fournir le contexte permettant d'aligner et de comparer les données provenant d'autres modalités du fond d'œil, telles que les images du fond d'œil en autofluorescence (AF). Pour les patients présentant une nyctalopie et/ou une perte du champ visuel périphérique, l'imagerie à grand champ présente des avantages, car le site primaire de la maladie ne se trouve pas dans la macula au début de la maladie.

La tomographie par cohérence optique (OCT) fournit des images en coupe des photorécepteurs, de l'épithélium pigmentaire de la rétine et des couches internes de la rétine, y compris la couche des fibres nerveuses de la rétine, en cas d'atrophie du nerf optique, de drusens ou de pâleur. Les scanners volumétriques à haute densité fournissent une base de référence utile pour suivre la progression des caractéristiques structurelles et aider à surveiller l'OMEC ou le schisis maculaire.

L'imagerie du fond d'œil par FA maculaire ou à large champ utilisant un éclairage réduit (25%), des longueurs d'onde d'excitation plus longues, la FA infrarouge ou la réflectance du fond d'œil dans le proche infrarouge sont de bonnes solutions de rechange à la FA à courte longueur d'onde chez les patients atteints de rétinite pigmentaire et de la maladie de Stargardt pour éventuellement réduire le risque de phototoxicité.

L'examen du champ visuel est important pour documenter l'étendue fonctionnelle de la vision, du centre à la périphérie éloignée, afin de déterminer la cécité légale et le handicap, et de surveiller la progression. Le test statique du champ visuel présente les avantages suivants: indices automatisés de la perte de sensibilité, paramètres de performance permettant d'évaluer la fiabilité, périmètres plus récents permettant de tester l'ensemble du champ et données numériques pouvant être exportées vers d'autres applications à des fins spécifiques telles que la modélisation de la sensibilité et les programmes permettant d'évaluer la fonction des cônes et des bâtonnets adaptés à l'obscurité. Il existe des périmètres qui permettent d'effectuer des tests statiques bien au-delà de la plage de 60 degrés; cependant, nous nous sommes efforcés dans ce document de ne pas préconiser l'instrument ou le produit d'une société particulière pour toute forme de test et, au contraire, de nous concentrer sur les mérites et les avantages en général pour le test décrit. Bien que la périmétrie statique utilisant le protocole HVF30-2 soit acceptable dans le registre fédéral pour la détermination de la cécité légale et du handicap lié à la vision, la périmétrie cinétique est la méthode la plus couramment utilisée pour évaluer la vision périphérique et pour les exigences du permis de conduire, les évaluations du handicap et le statut de cécité légale. Les périmètres guidés par le fond de l'œil (micropérimètres) sont particulièrement utiles pour mesurer la fonction maculaire chez les patients dont la vision est excentrée en raison d'une maculopathie. Les patients atteints d'une maladie avancée et d'une altération de la fixation qui ne peuvent pas effectuer un test de champ visuel standard peuvent être suivis à l'aide du test de stimulation plein champ (TSF).

L'électrorétinogramme (ERG) plein champ est important pour le diagnostic et la stadification de la maladie et est utile pour de nombreux patients atteints d'une maladie diffuse des photorécepteurs afin d'évaluer la fonction des bâtonnets et des cônes à l'échelle de la rétine. L'ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) a publié et mis à jour des normes permettant de comparer les enregistrements entre les institutions et les examinateurs ([link.springer.com/article/10.1007/s10633-014-9473-7](http://link.springer.com/article/10.1007/s10633-014-9473-7)). L'ERG multifocal peut être utile pour la détection et le suivi de l'évolution des maladies qui affectent principalement la macula. Cependant, sa précision peut être limitée chez les patients présentant une perte notable de la vision centrale et incapables de maintenir une fixation fovéale stable.

Comme les MRH comprennent une variété de conditions, différents examens peuvent être appliqués à des patients présentant différents types de maladies. Les quatre principaux types de MRH les plus facilement reconnaissables cliniquement sont les dégénérescences des cônes, les dégénérescences des bâtonnets, les dégénérescences chorioretiniennes et les dystrophies maculaires héréditaires. Le tableau présenté ci-dessous décrit les examens et le moment où ils doivent être envisagés pour les patients atteints de MRH.

Pour les maladies syndromiques telles que le syndrome d'Usher, le calendrier doit inclure l'orientation supplémentaire du patient vers un oto-rhino-laryngologiste ou un audiologiste au départ et pour la gestion continue de tout problème audiolologique et d'équilibre. D'autres dégénérescences rétiniennes syndromiques peuvent nécessiter une orientation vers un groupe plus large de médecins pour le suivi.

## Tests génétiques et conseil génétique

Les méthodes d'identification de la cause génétique des MRH ont considérablement progressé ces dernières années, de sorte qu'une mutation causale peut être identifiée chez 60% à 80% des patients atteints de troubles rétiniens héréditaires. Les tests génétiques sont appropriés pour la plupart des patients présentant une dégénérescence rétinienne présumée d'origine génétique. Les membres de la famille à risque peuvent parfois bénéficier de tests génétiques, bien qu'il faille tenir compte des implications de ces tests pour les personnes asymptomatiques en l'absence de thérapies établies. Le groupe de travail de l'Académie américaine d'ophtalmologie sur les tests génétiques a publié des recommandations pour les tests génétiques des maladies oculaires héréditaires, qui peuvent être consultées sur ce lien: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22944025](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22944025).

Les tests génétiques jouent un rôle important en améliorant la précision du diagnostic et du pronostic, en fournissant aux patients et aux familles des informations spécifiques sur les risques d'hérédité et en guidant les décisions de traitement. Par exemple, des essais cliniques de thérapies géniques pour de multiples formes génétiques de MRH sont en cours, et des résultats positifs ont été rapportés par plusieurs de ces études. Les tests génétiques peuvent identifier les patients atteints de maladies rétiniennes dues à des mutations dans des gènes pour lesquels des associations systémiques ont été identifiées. Les tests génétiques pour les patients atteints d'IRD peuvent prendre plusieurs formes, y compris des analyses de gènes uniques, des tests basés sur des panels qui incluent de nombreux gènes des MRH, ou des tests plus étendus tels que le séquençage de l'exome et du génome.

Un test multigénique est généralement nécessaire pour réussir le diagnostic moléculaire d'une maladie telle que la rétinite pigmentaire, dont on connaît plus de 100 gènes responsables (liste complète des gènes disponible à l'adresse: [sph.uth.edu/retnet/](http://sph.uth.edu/retnet/)). Les tests doivent inclure les gènes connus pour être associés aux formes syndromiques de la maladie rétinienne, car certains patients ne présentant initialement qu'une maladie rétinienne peuvent en fait être atteints d'une maladie syndromique sous-jacente, telle que la maladie de Batten. D'autres types de tests, notamment les analyses de gènes uniques, peuvent être plus appropriés pour certaines pathologies. Comme ces technologies continuent d'évoluer, les cliniciens sont encouragés à travailler avec des généticiens et/ou des conseillers en génétique pour s'assurer que leurs patients bénéficient de tests génétiques appropriés.

Pour que les avantages potentiels des tests génétiques dans cette population de patients se concrétisent, les résultats doivent être correctement interprétés, tant par le laboratoire que par le prestataire. Les tests génétiques doivent être interprétés et divulgués au patient et à sa famille par un médecin ou un conseiller en génétique qui connaît bien les maladies rétinienne héréditaires et qui a le temps de discuter de résultats potentiellement sensibles et complexes. Le conseil génétique doit être fourni avant que le test ne soit ordonné et après l'obtention des résultats; le conseil peut être fourni dans le cabinet du médecin, ou par l'intermédiaire d'un conseiller génétique en personne ([www.nsgc.org](http://www.nsgc.org)), d'un généticien clinique spécialisé dans les troubles oculaires génétiquement déterminés, ou d'un conseiller génétique par téléphone. Le conseil génétique peut contribuer à informer les patients des implications et des limites des tests génétiques pour eux-mêmes et les membres de leur famille, à guider les patients tout au long du processus de test génétique, à préparer les individus aux risques et aux implications psychosociales de certains résultats, à interpréter les résultats de variantes complexes et à leur faire comprendre clairement comment les résultats des tests génétiques affecteront leurs soins immédiats et futurs. 

## RÉFÉRENCES

- <https://cme.healio.com/ophthalmology/20211110/xlinked-retinitis-pigmentosa-integrating-genetic-testing-and-counseling-to-improve-assessment/overview>
- [https://www.fightingblindness.org/diseases/bardet-biedl-syndrome-bbs?gclid=EAlaIqobChMlraGVueab9QIVB\\_7jBx01ZwvtEAAAYiAAEgJi5fD\\_BwE](https://www.fightingblindness.org/diseases/bardet-biedl-syndrome-bbs?gclid=EAlaIqobChMlraGVueab9QIVB_7jBx01ZwvtEAAAYiAAEgJi5fD_BwE)
- <https://rarediseases.org/rare-diseases/bardet-biedl-syndrome/>
- <https://icrcat.com/fr/therapie-genique-maladies-retiniennes/>
- [https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_html/2020/06/msc190240/msc190240.html](https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2020/06/msc190240/msc190240.html)
- [https://campus.vidal.fr/recommandations/2756/maladies\\_rares/dystrophies\\_retiniennes\\_hereditaires/](https://campus.vidal.fr/recommandations/2756/maladies_rares/dystrophies_retiniennes_hereditaires/)
- [https://assets.bmctoday.net/retinatoday/pdfs/0719rt\\_Cover\\_lannaccone.pdf](https://assets.bmctoday.net/retinatoday/pdfs/0719rt_Cover_lannaccone.pdf)
- <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-gene-therapy-treat-patients-rare-form-inherited-vision-loss>
- <https://www.aao.org/clinical-statement/recommendations-on-clinical-assessment-of-patients>
- N Stone EM, Aldave AJ, Drack AV, Maccumber MW, Sheffield VC, Traboulsi E, Weleber RG. Recommendations for genetic testing of inherited eye diseases: report of the American Academy of Ophthalmology task force on genetic testing. *Ophthalmology*. 2012 Nov;119(11):2408-10. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.05.047. Epub 2012 Sep 1. PMID: 22944025.



## Les petites annonces classées de l'AOQ



Grâce à la section des petites 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.