



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

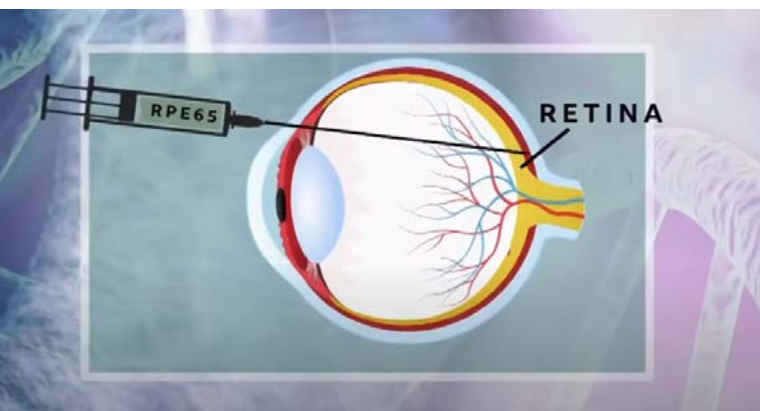
Thérapie génique pour l'amaurose congénitale de Leber

1. <https://www.newswire.ca/fr/news-releases/sante-canada-approuve-la-toute-premiere-therapie-de-remplacement-genique-luxturna-md-891253395.html> :

Les dystrophies rétiniennes héréditaires forment un groupe de maladies entraînant la cécité et sont causées par plus de 270 gènes différents, dont le gène RPE65. Les dystrophies rétiniennes héréditaires à médiation RPE65 touchent souvent de manière disproportionnée les enfants et les jeunes adultes et entraînent une perte de vision progressive menant à une cécité totale chez presque tous les patients. Luxturna est conçu pour fournir des copies fonctionnelles du gène RPE65 qui se substitueront aux gènes RPE65 d'origine exprimant une mutation. Ces gènes fonctionnels fabriquent la protéine RPE65, laquelle contribue à améliorer la vision et à prévenir l'évolution vers une cécité totale.

Les mutations sur les deux copies du gène RPE65 (ou mutations bialléliques) touchent environ 1 personne sur 200 000 et peuvent entraîner la cécité. Au stade précoce de la maladie, les patients peuvent présenter une cécité nocturne (héméralopie), une perte de sensibilité à la lumière, une perte de vision périphérique, une baisse de l'acuité visuelle (vision nette ou claire), une détérioration sur le plan de l'adaptation à l'obscurité et des mouvements répétitifs et incontrôlés de l'œil (nystagmus). Les patients présentant des mutations sur les deux copies du gène RPE65 (mutations bialléliques) peuvent recevoir un diagnostic, par exemple, d'amaurose congénitale de Leber ou de rétinite pigmentaire, soit deux sous-types de dystrophie rétinienne.





Luxturna (Voretigène néparvovec)

En décembre 2020, l'INESSS a émis un document concernant le Luxturna2.

2. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2020/Luxturna_2020_11.pdf

Le Luxturna (ou Voretigène néparvovec), fabriqué par Novartis, est une solution injectable sous-rétinienne (teneur : 5 x 10E 12 vecteurs génomiques/ml).

Étant un médicament d'exception, il existe des indications précises pour son utilisation.

Indication reconnue

- pour le traitement des personnes ayant reçu un diagnostic de dystrophie rétinienne héréditaire causée par des mutations sur les deux allèles du gène codant pour la protéine RPE65. Pour être admissible au traitement, la personne doit présenter :
 - l'un des résultats suivants aux tests visuels, pour chaque œil :
 - une acuité visuelle corrigée maximale de 20/60; ou
 - un champ visuel de moins de 20 degrés dans au moins l'un des méridiens, mesuré dans l'isoptère III4^e ou équivalent;
 - et
 - un nombre suffisant de cellules rétinienne viables, démontré par :
 - une zone de rétine d'une épaisseur supérieure à 100 Qm au niveau du pôle postérieur, évaluée par tomographie par cohérence optique (TCO); ou
 - une zone sans atrophie ou dégénérescence pigmentaire d'une surface équivalente à au moins 3 fois le diamètre du disque optique; ou
 - un îlot de champ visuel résiduel à l'intérieur des 30 degrés entourant le point de fixation de l'isoptère III4^e.

Seul un traitement de voretigène néparvovec est autorisé par œil. Sa réadministration en cas de perte d'efficacité n'est pas autorisée.

Le voretigène neparvovec2 (VN), première thérapie génique faisant l'objet d'une évaluation par l'INESSS, constitue un véritable changement de paradigme thérapeutique, offrant une perspective d'amélioration de la condition à des patients atteints d'une maladie rare, caractérisée par le non-fonctionnement d'un gène particulier et qui ne bénéficient actuellement d'aucune option de traitement.

Cette thérapie consiste en l'injection dans les deux yeux de virus modifiés qui contiennent une copie fonctionnelle du gène RPE65, afin que les cellules résiduelles de la rétine puissent à nouveau exprimer la protéine RPE65, protéine jouant un rôle essentiel à la vision. De plus, elle s'accompagne d'une transformation de la prise en charge, nécessitant de prendre en considération les bienfaits cliniques et les coûts, tout en considérant la complexité d'évaluation des maladies rares et l'incertitude quant aux effets à long terme de cette thérapie, afin d'en estimer au mieux la valeur thérapeutique.

3. Koenekoop RK, Sui R, Sallum J, van den Born LI, Ajan R, Khan A, den Hollander AI, Cremers FP, Mendola JD, Bittner AK, Dagnelie G, Schuchard RA, Saperstein DA. Oral 9-cis retinoid for childhood blindness due to Leber congenital amaurosis caused by RPE65 or LRAT mutations: an open-label phase 1b trial. *Lancet*. 2014 Oct 25;384(9953):1513-20. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60153-7. Epub 2014 Jul 13. PMID: 25030840.

Nouveau traitement pour une forme de cécité infantile par voie orale

En 2014, un projet de recherche international dirigé par l'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill (IR-CUSM) laisse entrevoir l'efficacité d'un nouveau médicament administré par voie orale chez les patients atteints d'amaurose congénitale de Leber³. Jusqu'à maintenant, il n'existait aucun traitement pour cette maladie rétinienne héréditaire qui cause divers troubles de la vision pouvant aller d'une vision réduite à la cécité totale. L'étude a été publiée dans le journal scientifique *The Lancet*.

« C'est la première fois qu'un médicament administré par voie orale améliore la vision de patients atteints d'amaurose congénitale de Leber, explique l'auteur principal de l'étude, le Dr Robert Koenekoop, qui est directeur du Laboratoire de génétique oculaire à l'Hôpital de Montréal pour enfants du CUSM et professeur de génétique humaine, de chirurgie et d'ophtalmologie pédiatrique à l'Université McGill. Cela redonne espoir à de nombreux patients qui souffrent de cette dévastatrice maladie rétinienne dégénérative. »

L'étude a impliqué 14 participants provenant du monde entier avec l'amaurose congénitale de Leber et âgés entre 6 et 38 ans. Leur cécité était causée par une mutation des gènes RPE65 ou LRAT qui provoquait une sévère défaillance du cycle des rétinoïdes. Ce cycle est l'un des plus importants de la rétine humaine parce qu'il est responsable de la production d'une molécule appelée rétinol 11-cis qui a la capacité de capter la lumière et ainsi de rendre possible la vision.

Les patients porteurs de la mutation des gènes RPE65 ou LRAT sont incapables de produire cette molécule essentielle et, dès lors, les cellules rétinienne, incapables de permettre la vision, meurent lentement.

« Lorsque nous avons administré, par voie orale, un rétinoïde de remplacement (QLT091001) aux patients porteurs des mutations des gènes RPE65 ou LRAT, la vision de la plupart d'entre eux s'est rapidement améliorée. Nous avons constaté qu'un certain nombre de cellules rétinienne ne fonctionnaient pas parce qu'il était impossible d'activer la molécule rétinol 11-cis, explique le Dr Koenekoop. Contrairement à ce que l'on croyait jusqu'alors, les enfants atteints d'amaurose congénitale de Leber et porteurs de la mutation des gènes RPE65 ou LRAT ne sont pas nés avec des cellules rétinienne mortes; ces cellules peuvent simplement être en dormance et le demeurer pendant des années avant de mourir. Le médicament que nous avons administré aux patients par voie orale a activé ces cellules, ce qui a permis aux patients de voir. »

Le champ visuel de 10 des 14 patients s'est élargi; pour d'autres, c'est l'acuité visuelle qui s'est améliorée. L'équipe de recherche a réalisé des scintigraphies cérébrales de l'aire visuelle qui ont confirmé une augmentation marquée de l'activité cérébrale chez les participants dont le champ et l'acuité visuelle s'étaient améliorés. Des plus amples recherches seront nécessaires pour comprendre davantage la fonction rétinienne chez les patients atteints de cécité en lien avec la posologie et la méthodologie.

.....

Sur les 14 individus observés, 10 d'entre eux (71 %) ont connu un élargissement du champ de vision et 6 (43 %) ont vu leur acuité visuelle s'améliorer. Après deux ans, 11 (79 %) ont retrouvé leur champ de vision et 10, leur acuité visuelle de base.

.....

« Cette percée révolutionnaire, qui permet à des enfants aveugles de voir, démontre que le fait d'investir à long terme dans la recherche peut réellement produire des miracles », a souligné Sharon Colle, présidente et chef de la direction de The Foundation Fighting Blindness, le plus important organisme de bienfaisance au Canada se consacrant à la recherche sur les troubles visuels.

4. Scholl HP, Koenekoop RK, Moore AT, Zrenner E, Van Den Born LI, Fishman GA, Dagnelie G, Schuchard RA, Saperstein DA, Mallick S, RET IRD 02 Study Group. Vision Improvement After Retreatment with an Oral Synthetic cis-Retinoïd (QLT091001) in Subjects with LCA or RP due to Mutations in RPE65 or LRAT. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* June 2015, Vol.56, 1285.

La même équipe, en 2015, a voulu évaluer les résultats visuels et la sécurité d'un retraitement avec de l'acétate de 9-cis-rétinyl oral (QLT091001) chez des sujets atteints d'ACL (amaurose congénitale de Leber) ou de RP (rétinite pigmentaire) en raison de mutations dans le RPE65 ou le LRAT.

Dans une étude multicentrique ouverte de phase Ib, 27 sujets qui avaient reçu un traitement de 7 jours de QLT091001 dans une étude antérieure ont reçu jusqu'à trois traitements de 7 jours de QLT091001 à des doses de 10, 40 (majorité des sujets) ou 60 mg/m² avec un minimum de 4 semaines entre les traitements. Le champ visuel de Goldmann (GVF) et la meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA) ont été évalués au début de l'étude et aux jours 7, 14, 30 et 60 après chaque traitement, puis tous les deux mois jusqu'au traitement suivant. Les évaluations de sécurité comprenaient un examen ophtalmique et physique complet, un ERG, un OCT, un ECG, des tests de laboratoire et les événements indésirables signalés.

Dix-neuf des 27 sujets (70 %) ont eu une réponse GVF (augmentation de la surface rétinienne fonctionnelle d'au moins 20 % par rapport à la ligne de base de l'étude lors d'au moins 2 visites consécutives débutant dans les 6 mois suivant tout traitement de l'étude), et 19 des 27 sujets (70 %) ont eu une réponse d'acuité visuelle (augmentation d'au moins 5 lettres lors d'au moins 2 visites consécutives débutant dans les 6 mois suivant tout traitement de l'étude). Pendant toute la durée de l'étude, qui s'étend sur plusieurs traitements, les réponses du GVF et de l'acuité visuelle ont été durables (moyenne de 235 jours, fourchette : 7 - 742 jours, et 232 jours, fourchette : 7 - 616 jours, respectivement). Dans l'ensemble, 10 des 13 sujets ACL (77 %) et 12 des 14 sujets RP (86 %) ont été classés comme répondeurs pour la surface rétinienne fonctionnelle ou l'acuité visuelle. Des maux de tête, de la fatigue, une photophobie, un érythème, des bouffées vasomotrices, des nausées et des vomissements ont été signalés et des élévations réversibles des taux de triglycérides, de LDL, de cholestérol, d'AST et d'ALT ainsi qu'une réduction des HDL et de la thyroxine ont été enregistrées. Les EI étaient transitoires et/ou réversibles et correspondaient aux composés de la classe des rétinoïdes. Un EIG (hypertension intracrânienne, un effet de classe connu des rétinoïdes) a été signalé au cours de l'étude et a été résolu. L'incidence des EI liés au traitement n'a pas augmenté avec les traitements successifs.

Ainsi, des traitements répétés avec le QLT091001 ont conduit à des améliorations visuelles soutenues chez un large sous-ensemble de sujets atteints d'ACL ou de RP présentant des mutations dans le RPE65 ou le LRAT.

5. Scholl HP, Moore AT, Koenekoop RK, Wen Y, Fishman GA, van den Born LI, Bittner A, Bowles K, Fletcher EC, Collison FT, Dagnelie G, Degli Eposti S, Michaelides M, Saperstein DA, Schuchard RA, Barnes C, Zein W, Zobor D, Birch DG, Mendola JD, Zrenner E; RET IRD 01 Study Group. Safety and Proof-of-Concept Study of Oral QLT091001 in Retinitis Pigmentosa Due to Inherited Deficiencies of Retinal Pigment Epithelial 65 Protein (RPE65) or Lecithin: Retinol Acyltransferase (LRAT). *PLoS One*. 2015 Dec 10;10(12):e0143846. doi: 10.1371/journal.pone.0143846. PMID: 26656277; PMCID: PMC4687523.

Scholl et ses collaborateurs⁵ ont utilisé la même substance (QLT091001 oral) pour la rétinite pigmentaire.



Huit des 18 patients (44 %) ont présenté une augmentation ≥ 20 % et 4 des 18 (22 %), une augmentation ≥ 40 % de la surface rétinienne fonctionnelle déterminée à partir des champs visuels de Goldmann ; 12 (67 %) et 5 (28 %) des 18 patients ont présenté une augmentation de l'acuité visuelle de ≥ 5 et ≥ 10 lettres du score ETDRS, respectivement, dans un ou les deux yeux lors de deux visites ou plus dans les 2 mois suivant le traitement. Chez deux patients qui ont subi une IRMf, une réponse positive significative a été mesurée à des stimuli de cibles à motifs, en mouvement et de contraste moyen dans les hémisphères gauche et droit du cortex occipital. Aucun événement indésirable grave n'a été observé.

Les effets indésirables liés au traitement ont été transitoires et les plus fréquents ont été les suivants : maux de tête, photophobie, nausées, vomissements et anomalies biochimiques mineures. La mesure de la longueur du segment externe de la couche des photorécepteurs par tomographie par cohérence optique haute définition était hautement prédictive des réponses au traitement, les répondeurs ayant une épaisseur de segment externe de base significativement plus importante ($11,7 \pm 4,8$ Qm, moyenne \pm IC 95 %) que les non-répondeurs ($3,5 \pm 1,2$ Qm). Cette relation structure-fonction suggère que le traitement par QLT091001 est plus susceptible d'être efficace si l'intégrité des photorécepteurs est suffisante.

6. <https://www.newswire.ca/fr/news-releases/sante-canada-approuve-la-toute-premiere-therapie-de-remplacement-genique-luxturna-md--891253395.html> :

En octobre 2020, Santé Canada a approuvé LuxturnaMD (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 rétinienne viables. La présence de mutations bialléliques du gène RPE65 doit être confirmée par un laboratoire autorisé au moyen de méthodes validées⁶.

- Luxturna (voretigène néparvovec) est la première thérapie approuvée pour les maladies rétinienne héréditaires pour lesquelles il n'existait aucun traitement auparavant;
- La thérapie est administrée en une dose unique dans le cadre d'une chirurgie et permet de remplacer le gène RPE65 exprimant une mutation par une nouvelle copie fonctionnelle;
- Les gènes fonctionnels agissent pour rétablir la vision et améliorer la vue, offrant ainsi la possibilité d'une plus grande autonomie.

<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-020-1304-1>

L'effet de la thérapie génique humaine sur l'amaurose congénitale de Leber-RPE65 et les fonctions visuelles : examen systématique et méta-analyse

7. Wang, X., Yu, C., Tzekov, R.T. et al. The effect of human gene therapy for RPE65-associated Leber's congenital amaurosis on visual function: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 15, 49 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1304-1>

Wang et ses collaborateurs⁷ ont entrepris une étude visant à évaluer l'association entre les changements de la fonction visuelle et l'application de la thérapie génique chez les patients atteints de RPE65-LCA.

Ils ont recherché dans plusieurs bases de données (PubMed, Cochrane Library et Web of Science) les résultats d'études décrivant l'efficacité de la thérapie génique chez les patients atteints de RPE65-LCA. Sur six études, dont une randomisée et cinq essais cliniques prospectifs non randomisés, 164 yeux répondaient à nos critères de recherche et ont été évalués.

La meilleure acuité visuelle s'est significativement améliorée dans les yeux traités 1 an après le traitement de - 0,10 logMAR (IC 95 %, - 0,17 - -0,04 ; p = 0,002), alors qu'il n'y avait pas de différence significative 2 à 3 ans après le traitement (WMD : 0,01 ; IC 95 %, - 0,00 - 0,02 ; p = 0,15). La sensibilité de la TSF aux flashes bleus s'est également améliorée de 1,60 log (IC 95 %, 0,66-2,55 ; p = 0,0009), mais aucune différence significative n'a été observée pour les flashes rouges (WMD : 0,86 ; IC 95 %, - 0,29-2,01 ; p = 0,14) à 1 an. Il n'y avait pas de différence significative dans l'épaisseur de la rétine centrale à 1 an, mais la rétine centrale dans les yeux traités est apparue plus mince à 2-3 ans après le traitement de 19,21 Qm (IC 95 %, - 34,22 - - 4,20 ; p = 0,01).

Les chercheurs concluent que la thérapie génique humaine est une option thérapeutique pionnière pour l'ACL-RPE65. Bien que son efficacité semble être limitée à moins de 2 ans après le traitement, elle comporte un potentiel d'amélioration et de prolongation de l'efficacité.

8. Chao DL, Burr A, Pennesi M. RPE65-Related Leber Congenital Amaurosis / Early-Onset Severe Retinal Dystrophy. 2019 Nov 14. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549574/>

Chsao, Burr et Pennesi⁸ ont publié un bon résumé sur l'amaurose congénitale de Leber liée à la RPE65 et la dystrophie rétinienne sévère à début précoce.

Constatations suggestives

Il convient de suspecter une ACL/DSROS liée au RPE65 chez les personnes présentant les résultats cliniques, électrorétinographiques (ERG) et d'imagerie suivants :

Résultats cliniques

- Apparition des symptômes entre la naissance et l'âge de cinq ans;
- Mouvements oculaires saccadés ou nystagmus;
- Mauvaise réponse à la lumière pupillaire chez certains;
- Nyctalopie profonde;
- Signe oculodigital (c'est-à-dire piquer, frotter ou appuyer sur l'œil afin de stimuler les phosphènes pour la perception visuelle). Autrefois considéré comme pathognomonique de l'ACL, le signe oculodigital se retrouve également dans d'autres types de déficience visuelle sévère et n'est pas typiquement observé dans l'ACL-RPE65;
- L'acuité visuelle centrale a baissé jusqu'à 20/100 (qui peut être préservée de façon variable si les premières manifestations ont lieu entre 1 et 5 ans). En général, l'acuité visuelle centrale est moins bonne lorsque l'affection se manifeste avant l'âge d'un an que lorsqu'elle se manifeste entre un et cinq ans;
- L'examen du fond d'œil peut être très variable et peut sembler normal à la présentation. Les observations associées comprennent des marbrures de l'EPR, une rétinopathie pigmentaire avec des vaisseaux atténués, une pâleur du nerf optique, des taches blanches au niveau de l'EPR, une perte parafovéale de l'EPR sous la forme d'une maculopathie en œil de bœuf et des drusen sur la papille optique.

Résultats de l'électrorétinogramme (ERG) plein champ

L'ERG est un test électrophysiologique qui évalue l'état fonctionnel des photorécepteurs et des couches neuronales proximales de la rétine. L'ERG représente une réponse composite de millions de cellules rétinienne. Dans le cas de l'ACL et de l'OEDT liés au RPE65, l'ERG est à peine détectable ou gravement anormal. Lorsque les manifestations cliniques apparaissent plus tard (c'est-à-dire entre 1 et 5 ans), les résultats variables de l'ERG peuvent inclure une activité résiduelle sur les ERG scotopiques (bâtonnets) adaptés à l'obscurité ainsi que sur les ERG photopiques (cônes) adaptés à la lumière.

Résultats d'imagerie

- L'autofluorescence du fond d'œil (FAF) permet de détecter des substances autofluorescentes dans l'EPR et la choroïde (par exemple, de la lipofuscine et de la mélanine) qui sont indicatives de la santé de la rétine. L'autofluorescence du fond d'œil à courte longueur d'onde est fortement diminuée ou absente en raison du blocage enzymatique du cycle visuel.

- Une structure rétinienne centrale relativement préservée par l'OCT et le FAF proche infrarouge en présence de signaux SW-FAF très anormaux ou indétectables est presque pathognomonique de ce sous-type moléculaire spécifique d'ACL. Le SW-FAF peut être réalisé sur de jeunes enfants, souvent sans anesthésie.
- La tomographie par cohérence optique (OCT) est une technologie d'imagerie basée sur la lumière qui utilise les différences tissulaires dans l'interférence optique pour créer des images transversales à haute résolution (échelle du micron) afin de mesurer l'épaisseur de la rétine et de déterminer quelles couches externes de la rétine sont impliquées dans la dégénérescence rétinienne [Huang et al, 1991; Huang et al, 1998]. Les résultats de l'OCT dans les cas de RPE65-LCA/EOSRD peuvent être variables et peuvent inclure une région fovéale centrale préservée avec un amincissement de la couche nucléaire externe (ONL) qui entoure la fovéa [Jacobson et al, 2005; Jacobson et al, 2007; Maeda et al 2009].

Remarque :

Alors que deux études suggèrent que l'OCT dans les cas de RPE65-LCA/EOSRD révèle une diminution de l'épaisseur de la couche ONL fovéale liée à l'âge [Jacobson et al, 2007; Cideciyan et al, 2013], une troisième étude (qui a mesuré l'épaisseur rétinienne globale au niveau de la fovéa) n'a pas trouvé de relation entre l'épaisseur de la couche ONL fovéale et l'âge [Chung et al, 2019].

Établissement du diagnostic

Le diagnostic de RPE65-LCA/EOSRD est établi chez un proband présentant des résultats suggestifs et des variants pathogènes bialléliques de RPE65 par un test de génétique moléculaire.

Les approches de test génétique moléculaire peuvent inclure une combinaison de tests ciblés sur les gènes (panel multigénique) et de tests génomiques complets (séquençage de l'exome, exome array, séquençage du génome). Remarque : Les tests monogéniques (analyse de la séquence de RPE65, suivie d'une analyse de délétion/duplication ciblée sur le gène) sont rarement utiles et généralement NON recommandés.

Le test ciblé sur le gène nécessite que le clinicien détermine le ou les gènes qui sont probablement impliqués, alors que le test génomique ne le fait pas. En raison de la grande hétérogénéité génétique de l'ACL et de la RSOS (voir vue d'ensemble de l'ACL et de la RSOS), les personnes présentant les résultats décrits dans les résultats suggérés sont susceptibles d'être diagnostiquées à l'aide d'un panel multigénique (voir option 1), tandis que celles chez qui le diagnostic d'ACL-RPE65/RSOS n'a pas été envisagé sont plus susceptibles d'être diagnostiquées à l'aide d'un test génomique.

Caractéristiques cliniques

Description clinique

L'amaurose congénitale de Leber liée à la RPE65/dystrophie rétinienne sévère à début précoce (RPE65-LCA/EOSRD) est une dégénérescence grave de la rétine dont les manifestations visuelles apparaissent souvent au cours de la première année de vie [Cideciyan, 2010]. La fonction visuelle est généralement médiocre (mais, dans certains cas, la vision centrale est préservée de manière variable) et s'accompagne souvent d'un nystagmus et de réponses pupillaires lentes ou quasi inexistantes.

Déficience visuelle. La vision centrale peut être variable, mais la majorité des personnes atteintes présentent une déficience visuelle sévère (acuité visuelle moyenne de 20/126 mesurée chez des enfants âgés de 4 à 10 ans dans la plus grande série de cas) [Chung et al, 2019]. Si la vision est relativement stable au cours de la première décennie de vie, elle commence à décliner à nouveau à partir de l'adolescence. Cinquante pour cent des personnes atteintes sont légalement aveugles (acuité visuelle de 20/200) à l'âge de 20 ans. Après l'âge de 20 ans, la perte de vision est plus rapidement progressive : tous les individus affectés sont légalement aveugles à la quatrième décennie et beaucoup ont une perte totale de la vision (c'est-à-dire aucune perception de la lumière).

Autres observations

- Le kératocône et la cataracte peuvent être observés à un stade avancé de la maladie.
- L'erreur de réfraction est fréquente; la plupart des individus affectés sont myopes.

Résultats systémiques.

Contrairement à l'amaurose congénitale de Leber et à d'autres causes génétiques, aucune manifestation systémique n'a été signalée dans l'ACL/DSOS RPE65.

Diverses études cliniques

Sécurité et tolérabilité du rétinoïde QLT091001 chez des volontaires sains

Identificateur de ClinicalTrials.gov : NCT00765427

Résumé succinct

Des sujets volontaires sains recevront le rétinoïde QLT091001 une fois par jour pendant 7 jours pour une observation de la sécurité.

Estimation du nombre de participants : 18 participants

Titre officiel : Étude de phase 1a), à doses répétées et à escalade, visant à étudier l'innocuité et la tolérabilité d'une dose répétée de 7 jours du rétinoïde QLT091001 chez des volontaires en santé.

Date de début de l'étude : septembre 2008

Date réelle d'achèvement primaire : mars 2009

Date réelle d'achèvement de l'étude : mars 2009

9. <https://www.bctechonology.com/news/2009/3/12/QLT-Announces-Completion-of-Phase-1a-Safety-Trial-of-Synthetic-Retinoïd-Product.cfm>

L'essai⁹ a démontré que le médicament est sûr et bien toléré et a atteint son objectif principal d'estimer une dose appropriée pour les études chez les patients. Le QLT091001 est un rétinoïde synthétique administré par voie orale qui remplace le 11-cis-rétinal, un composant biochimique clé du cycle rétinoïde visuel. Le médicament est développé pour le traitement potentiel de l'amaurose congénitale de Leber (ACL), une maladie dégénérative rétinienne progressive héréditaire qui entraîne un dysfonctionnement de la rétine et une déficience visuelle dès la naissance.

L'essai de phase 1a) est un essai ouvert, monocentrique, à dose croissante, mené par QLT pour évaluer la sécurité et la tolérance de multiples administrations du médicament rétinoïde synthétique chez 20 volontaires adultes en bonne santé. Les participants ont été recrutés dans 6 cohortes de doses croissantes. Les patients de la cohorte ayant reçu la dose la plus élevée ont signalé des effets indésirables légers (y compris des bouffées vasomotrices et des maux de tête) qui étaient de nature transitoire et qui se sont résorbés pendant la période de traitement. Il s'agit d'effets indésirables attendus dans la classe des rétinoïdes. Aucun événement indésirable grave lié au traitement de l'étude n'a été signalé.

Étude de sécurité/preuve de concept du QLT091001 oral chez des sujets atteints d'amaurose congénitale de Leber (ACL) ou de rétinite pigmentaire (RP) due à des mutations de la protéine 65 de l'épithélium pigmentaire rétinien (RPE65) ou de la lécithine:rétinol acyltransférase (LRAT)

Identificateur ClinicalTrials.gov : NCT01014052

Résumé succinct

Le but de cette étude est :

- d'évaluer la sécurité du QLT091001 oral;
- d'évaluer si un traitement de 7 jours avec le QLT091001 oral peut améliorer la fonction visuelle chez les sujets atteints d'ACL ou de RP en raison de mutations RPE65 ou LRAT;
- évaluer la durée de l'amélioration de la fonction visuelle (si elle est observée).

Recrutement réel : 32 participants

Titre officiel : Étude de phase 1b) visant à évaluer le QLT091001 chez les sujets atteints d'amaurose congénitale de Leber (ACL) ou de rétinite pigmentaire (RP) en raison de déficiences héréditaires de la protéine 65 de l'épithélium pigmentaire rétinien (RPE65) ou de la lécithine : rétinol acyltransférase (LRAT).

Date de début de l'étude : novembre 2009

Date réelle de fin de l'étude primaire : août 2012

Date réelle de fin de l'étude : août 2012

10. Scholl HP, Moore AT, Koenekoop RK, Wen Y, Fishman GA, van den Born LJ, Bittner A, Bowles K, Fletcher EC, Collison FT, Dagnelie G, Degli Eposti S, Michaelides M, Saperstein DA, Schuchard RA, Barnes C, Zein W, Zobor D, Birch DG, Mendola JD, Zrenner E; RET IRD 01 Study Group. Safety and Proof-of-Concept Study of Oral QLT091001 in Retinitis Pigmentosa Due to Inherited Deficiencies of Retinal Pigment Epithelial 65 Protein (RPE65) or Lecithin: Retinol Acyltransferase (LRAT). *PLoS One*. 2015 Dec 10;10(12):e0143846. doi: 10.1371/journal.pone.0143846. PMID: 26656277; PMCID: PMC4687523.

La restauration de la vision dans les dégénérescences rétiniennes héréditaires reste un besoin médical non satisfait. Chez des souris présentant un blocage génétique du cycle visuel, la vision a récemment été restaurée avec succès par l'administration orale d'acétate de 9-cis-rétinyle (QLT091001)¹⁰. L'innocuité et les résultats visuels d'une dose orale quotidienne de 40 mg/m²/jour de QLT091001 pendant 7 jours consécutifs ont été étudiés dans le cadre d'une étude internationale, multicentrique, ouverte et de preuve de concept chez 18 patients atteints de rétinite pigmentaire liée au RPE65 ou au LRAT. Huit des 18 patients (44 %) ont présenté une augmentation ≥ 20 %, et 4 des 18 patients (22 %), une augmentation ≥ 40 % de la surface rétinienne fonctionnelle déterminée à partir des champs visuels de Goldmann; 12 (67 %) et 5 (28 %) des 18 patients ont présenté une augmentation ≥ 5 et ≥ 10 du score en lettres ETDRS de l'acuité visuelle, respectivement, dans un ou deux yeux lors de deux visites ou plus dans les 2 mois suivant le traitement.

Chez deux patients qui ont subi une IRMf, une réponse positive significative a été mesurée à des stimuli de cibles à motifs, en mouvement et de contraste moyen dans les hémisphères gauche et droit du cortex occipital. Aucun événement indésirable grave n'a été observé. Les effets indésirables liés au traitement ont été transitoires, et les plus fréquents ont été les suivants : maux de tête, photophobie, nausées, vomissements et anomalies biochimiques mineures. La mesure de la longueur du segment externe de la couche des photorécepteurs par tomographie par cohérence optique haute définition était hautement prédictive des réponses au traitement, les répondeurs ayant une épaisseur de segment externe de base significativement plus importante ($11,7 \pm 4,8$ Qm, moyenne \pm IC 95 %) que les non-répondeurs ($3,5 \pm 1,2$ Qm). Cette relation structure-fonction suggère que le traitement par QLT091001 est plus susceptible d'être efficace si l'intégrité des photorécepteurs est suffisante.

Traitements répétés de QLT091001 chez des sujets atteints d'amaurose congénitale de Leber ou de rétinite pigmentaire (extension de l'étude RET IRD 01)

Identificateur de ClinicalTrials.gov : NCT01521793

Résumé succinct

Le but de cette étude est :

- Évaluer l'innocuité de jusqu'à 3 cures supplémentaires de QLT091001 par voie orale, administrées une fois par jour pendant 7 jours, chez des sujets traités précédemment avec une seule cure de QLT091001 de 7 jours dans l'étude RET IRD 01.
- Évaluer si jusqu'à 3 cures supplémentaires de QLT091001 par voie orale administrées une fois par jour pendant 7 jours peuvent maintenir ou améliorer la fonction visuelle.

27 participants

Titre officiel : Une étude ouverte pour évaluer les effets de traitements répétés de QLT091001 oral sur la sécurité et le résultat visuel chez les sujets atteints d'amaurose congénitale de Leber (ACL) ou de rétinite pigmentaire (RP) en raison de déficiences héréditaires de la protéine 65 de l'épithélium pigmentaire rétinien (RPE65) ou de la lécithine : Rétinol Acyltransférase (LRAT) (Extension de l'étude RET IRD 01)

Date de début de l'étude : janvier 2012

Date réelle de fin de l'étude primaire : mai 2014

Date réelle d'achèvement de l'étude : juin 2014

Évaluation des effets du QLT091001 oral chez les adultes présentant une altération de l'adaptation à l'obscurité

Identificateur de ClinicalTrials.gov : NCT01999764

Résumé succinct

Il s'agit d'une étude de preuve de concept de phase la visant à évaluer les effets du QLT091001 oral sur les adultes présentant une adaptation à l'obscurité altérée.

Description détaillée

Cette étude de preuve de concept est une conception randomisée et parallèle de deux doses orales différentes de QLT091001 comparées à un placebo pour évaluer les effets du traitement chez les patients présentant une adaptation à l'obscurité déficiente.

Environ 40 sujets seront inscrits à cette étude dans environ 7 centres aux États-Unis.

Inscription réelle : 43 participants

Titre officiel : Évaluation des effets du QLT091001 par voie orale chez les adultes présentant une altération de l'adaptation à l'obscurité.

Date de début de l'étude : novembre 2013

Date d'achèvement primaire réelle : juin 2014

Date réelle d'achèvement de l'étude : juillet 2014

QLT091001 oral chez les sujets atteints de rétinite pigmentaire (RP) présentant une mutation autosomique dominante de la protéine 65 de l'épithélium pigmentaire rétinien (RPE65)

Identificateur ClinicalTrials.gov : NCT01543906

Résumé succinct

Le but de cette étude est :

- Évaluer si un traitement de 7 jours avec le QLT091001 oral peut améliorer la fonction visuelle chez les sujets atteints de RP avec une mutation autosomique dominante de la RPE65.
- Évaluer la durée de l'amélioration de la fonction visuelle (si elle est observée) chez les sujets atteints de PR présentant une mutation autosomique dominante de l'EPR65 après un traitement de 7 jours avec le QLT091001 oral.
- Évaluer l'innocuité du QLT091001 oral administré une fois par jour pendant 7 jours chez les sujets atteints de PR présentant une mutation autosomique dominante de l'EPR65.

Enrôlement réel : 5 participants

Titre officiel : Étude ouverte, de phase 1b), de sécurité/ preuve de concept pour évaluer les effets du QLT091001 oral chez les sujets atteints de rétinite pigmentaire (RP) présentant une mutation autosomique dominante de la protéine 65 de l'épithélium pigmentaire rétinien (RPE65).

Date de début de l'étude : février 2012

Date réelle de fin de l'étude primaire : juillet 2014

Date réelle d'achèvement de l'étude : août 2014

[Essai clinique de thérapie génique pour l'amaurose congénitale de Leber causée par des mutations de RPE65](#)

Identificateur de ClinicalTrials.gov : NCT00821340

Bref résumé

L'objectif de cet essai clinique est d'examiner la sécurité de la thérapie génique pour l'amaurose congénitale de Lebers (ACL) causée par des mutations RPE65 en utilisant un vecteur recombinant du virus adéno-associé de sérotype 2 (rAAV2) portant le gène RPE65 humain (hRPE65). Récemment, trois études indépendantes de thérapie génique à court terme chez des humains atteints d'ACL due à des mutations de RPE65 ont été publiées, suggérant que l'administration sous-rétinienne du virus rAAV portant le gène RPE65 est sûre. Comme résultat secondaire, une amélioration de la fonction visuelle a été observée chez sept des neuf premiers patients traités. L'étude proposée est un essai clinique de phase I similaire, ouvert, portant sur l'administration sous-rétinienne unioculaire de rAAV2-hRPE65 à des personnes atteintes d'une maladie rétinienne associée à la RPE65. Deux cohortes de trois sujets chacune et une cohorte de quatre sujets seront incluses dans cet essai. Les cohortes 1 et 2 seront composées de personnes âgées de 18 ans et plus, et la cohorte 3 sera composée de personnes âgées de 8 ans et plus. Dans la cohorte 2, un plus grand volume de vecteurs sera administré. Le recrutement de la cohorte 3 ne commencera qu'après confirmation de la sécurité de l'administration du rAAV2-hRPE65 dans le groupe de participants plus âgés.

Recrutement effectif : 3 participants

Titre officiel : Essai de phase I de l'injection sous-rétinienne oculaire d'un vecteur génétique de virus adéno-associé recombinant (rAAV2-hRPE65) à des patients atteints d'une maladie de la rétine due à des mutations de RPE65.

Date réelle de début de l'étude : 1^{er} février 2009

Date réelle d'achèvement de l'étude primaire : 29 juin 2016

Date réelle d'achèvement de l'étude : 1^{er} janvier 2017

Pharmacothérapie : résumé

11. Daich Varela M, Cabral de Guimaraes TA, Georgiou M, Michaelides M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: current management and clinical trials. *Br J Ophthalmol*. 2021 Mar 12;bjophthalmol-2020-318483. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318483. Epub ahead of print. PMID: 33712480. <https://bjo.bmj.com/content/bjophthalmol/early/2021/03/11/bjophthalmol-2020-318483.full.pdf>

Les modulateurs du cycle visuel sont en cours de développement depuis 10 ans, dans le but de diminuer l'accumulation de divers dérivés rétinoïdes ou de fournir des composés déficients. Dans les cas de LCA/EOSRD liés à la RPE65 et à la LRAT (OMIM 604863), le rétinol tout-trans n'est pas reconverti en rétinol-11-cis, ce qui interfère avec le cycle visuel et conduit finalement à la dégénérescence de la rétine et à la perte de la vue. Il a été suggéré qu'un apport exogène de rétinol-11-cis pourrait prévenir (ou ralentir) la dégénérescence des photorécepteurs. Quelques études (NCT01014052, NCT01521793) ont testé l'effet d'une supplémentation orale en acétate de 9-cis-rétinyle (QLT091001) chez des patients atteints de dégénérescence rétinienne liée au LRAT et au RPE65. La première étude a porté sur une dose quotidienne de 40mg/m² pendant 7 jours, s'est achevée en 2013 et a inclus 18 participants. Aucun EIG n'a été signalé, et les EI légers ont été transitoires.

Une amélioration de la fonction visuelle a été notée chez 44 % des participants en ce qui concerne le champ visuel (expansion de 20 % en périmétrie cinétique documentée lors de deux visites d'étude consécutives débutant dans les 2 mois suivant le traitement) et chez 67 % pour la BCVA (augmentation ≥ 5 du score lettre de l'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)). Une corrélation entre l'épaisseur des segments externes et la réactivité au traitement a été signalée, ce qui suggère que ce paramètre structural peut prédire l'efficacité de l'intervention. Après un suivi de 2 ans, 11 patients avaient retrouvé leur champ visuel de base et 10, leur score lettre BCVA de base. Un deuxième essai a testé l'effet de cures répétées de ce médicament chez des patients qui avaient déjà reçu la première dose. Les sujets ont reçu jusqu'à trois cures supplémentaires de QLT091001 oral une fois par jour (40 ou 60mg/m²) pendant 7 jours, avec un minimum de 3 semaines entre les cures.

Cette étude a inclus 27 participants de différents endroits dans le monde, et les résultats sont en attente. Les effets du QLT091001 ont également été testés chez des adultes présentant un retard d'adaptation à l'obscurité secondaire à une dystrophie maculaire liée à l'âge (NCT0199764) et chez des patients atteints d'une rétinite pigmentaire autosomique dominante liée au RPE65 (RP, NCT01543906). Cette dernière étude a montré une amélioration du champ visuel chez trois des cinq patients et de la BCVA chez un patient. 