

57. Informations BBS Mai à Juillet 2014. Résumé par Francis Lestel du congrès Retina-International de Paris, 27-29 juin 2014

Note importante: sans garantie quant à l'exactitude des informations synthétisées, vu qu'il n'y a pas eu de relecture par les orateurs.

Thérapie Génique, quel avenir ? Les exemples des essais de thérapie génique en cours et à venir (Christian Hamel, CHU Montpellier, France)

Les diagnostics sont maintenant plus précoces, et on a découvert à ce jour plus de 250 gènes (dont 200 identifiés) responsables de maladies héréditaires de la rétine. Il y a maintenant des espoirs pour la thérapie génique de certaines pathologies et à certains stades d'avancement.

La perte de fonction des photorécepteurs et leur mort sont plus ou moins liées, mais n'évoluent pas à la même vitesse ni de façon corrélée. La thérapie génique améliore la fonction visuelle (partiellement ou complètement) et freine notablement la dégénérescence.

Il existe plusieurs principes de thérapie génique, voici les 3 principaux :

- a) Remplacement du gène
- b) Correction du gène
- c) Thérapie protéique

Les problèmes du gène se transmettent à l'ARN messenger. Si l'ARNm ne transmet pas la protéine, le photorécepteur ne génère plus de courant quand il reçoit un photon.

- a) Remplacement du gène

Le morceau d'ADN rajouté par un vecteur ne rentre pas dans le gène mais s'installe à côté dans le noyau de la cellule ; mais il permet d'agir sur l'ARNm qui transmet la protéine via les ribosomes.

Pour les maladies récessives, on préférera le remplacement du gène. En effet, pour une maladie récessive :

- si un seul des deux allèles produit la protéine, la quantité totale pour deux allèles est réduite, mais suffisante pour une fonction normale → pas de maladie
- si un des deux allèles a une mutation substitution et l'autre une mutation stop, la quantité totale de protéine est insuffisante pour une fonction normale → maladie

- b) Correction du gène

Le vecteur envoie un fragment dans le gène, qui corrige le gène lui-même, donc l'ARNm redevient normal, et la protéine est produite. Pour les maladies dominantes, la correction du gène est la solution car la perte d'un allèle donne une de ces 3 possibilités:

- haplo-insuffisance → maladie
- gain de fonction, donc accumulation toxique de protéines → maladie
- dominance négative qui génère des complexes de protéines anormaux → maladie

- c) Thérapie protéique

- Encapsulated Cell Technology (ECT). Le CNTF (Ciliary Neurotrophic Factor - il en existe plusieurs types) est mis à l'intérieur de la membrane perméable de la capsule. Cette capsule est implantée chirurgicalement dans l'œil et diffuse le médicament pendant une longue période.

- L'autre méthode est d'injecter un vecteur plasmide dans la glande du corps ciliaire.

On appelle « dégénérescence rapide » la perte de 98% des photorécepteurs en 10 ans, et « dégénérescence lente » la perte de 98% des photorécepteurs en 50/60 ans ; tous les intermédiaires existent.

La thérapie génique ne sera efficace que pour une dégénérescence lente (ou alors il faudra s'y prendre à un stade précoce, quand il reste beaucoup de photorécepteurs vivants) en stabilisant la dégénérescence à une vitesse très lente. Les bons candidats sont : certaines formes de LCA, Usher, dystrophies maculaires (e.g. Stargadt), l'achromatopsie congénitale, dégénération lentes Cone/Rod, Choroïdérémie. Il faut que la perte de fonction soit beaucoup plus rapide que la mort des cellules.

L'AAV (Adeno Associated Virus) est constitué d'une séquence de nucléotides, d'une enveloppe et d'un promoteur qui permettra au gène de s'exprimer. Il existe plus d'une dizaine de sérotypes, selon qu'on vise les cônes, les bâtonnets, le RPE, les RCG, les cellules de Muller. On ne peut actuellement pas rentrer plus de 4,7Kb au total avec le promoteur dans un AAV2, donc cela ne marche que pour les petits gènes. D'autres AAV sont à l'essai (AAV4, 5, etc...). Pour des gènes plus longs, on peut envisager des lentivirus, dont on n'a pas encore prouvé l'innocuité sur le long terme.

Il y a trois façon d'injecter le vecteur : subrétinal (le RPE doit être intact), suprachoroidal, transvitreal (quand on vise les ganglions).

Essais humains en cours sur RPE65 : UCL London, CHOP Philadelphie, University Pennsylvania, Applied Genetics, INSERM Nantes.

Autres pathologies en cours d'essai : Choroïdérémie, Stargadt, Usher.

A venir sous un an: différents types de RP, achromatopsie, Neuropathie Optique de Leber, Wolfram Syndrome, Cécité nocturne congénitale.

Le RPE65 empêche de générer de la rhodopsine. C'est une forme très particulière de LCA, avec nystagmus et les enfants atteints sont totalement aveugles vers 20 ans. On note que les améliorations pour le RPE65 sont très bonnes sur des patients jeunes, mais faible au-delà de 30 ans. On note une amélioration du nystagmus sur les 2 yeux, même si on n'injecte qu'un œil. Amélioration de l'acuité visuelle (= fonction), mais pas de l'ERG (au contraire la rétine rétrécit à l'OCT car on continue de perdre des photorécepteurs).

Le CHU Montpellier a créé de l'épithélium Pigmentaire avec des cellules souches.

Autres avancées thérapeutiques : thérapie cellulaire, neuro protection, implants, pharmacologie, optogénétique... (Serge Picaud, Institut de la Vision, Paris)

Si les bâtonnets disparaissent, ils entraînent aussi la disparition des cônes, car ils produisaient un facteur trophique qui permettait la survie des cônes. Si on apporte ce facteur trophique, les cônes pourront survivre.

On peut stimuler les neurones quand les photorécepteurs ont disparu; il reste encore deux couches de neurones, donc on peut mettre l'implant à deux niveaux (subrétinal/épiprétinal).

Cellules souches: on peut programmer des cellules de RPE à partir de fibroblastes : prélèvement de peau → iPSC's (induced Pluripotent Stem Cells) → produit de thérapie cellulaire (RPE) → injecté dans l'œil.

Il y a eu beaucoup d'essais sur les rats RCS, et un premier essai clinique humain pour Stargardt et DMLA. Les cellules souche embryonnaires n'ont montré aucun signe de prolifération.

C'est mieux d'utiliser une membrane amniotique comme support à la culture de ces cellules souches. Un groupe japonais a réussi à créer une rétine de souris (publié dans « Nature »).

La neuro-protection par le CNTF (capsule) a été testée pour des chiens RCD : -24% de perte en cônes pour l'œil non-traité versus celui traité. Le RdCVF peut être introduit de 2 façons: injection de protéine / injection d'AAV2.5.

Implants oculaires (rendent la vision utile par stimulation électrique):

- a) Argus II de Second Sight, USA : camera +émetteur→récepteur sur l'œil connecté par fil à l'implant (réseau à 60 électrodes, 3x3mm²). Implant épirétinien, récepteur autour de l'œil
- b) Pixium Vision (émanation de l'Institut de la vision, Paris) : 49 électrodes, design similaire à Argus II
- c) Retina Implant AG, Allemagne : implant subrétinien, 1500 électrodes de 50µm x 50µm, épaisseur 0,1mm. Chirurgie plus compliquée que Argus II car le câble va jusque derrière l'oreille. Résolution plus ou moins identique à celle de Second Sight.

Dans un premier temps les essais cliniques se font sur des patients quasiment aveugles, plus tard on le fera aussi sur ceux ayant un résidu visuel. Avec 625 pixels, on devrait pouvoir reconnaître des visages avec de l'habitude. On peut aussi stimuler avec de l'Infra Rouge au lieu du visible avec une caméra IR.

Optogénétique = stimuler la rétine (les ganglions) par un système visuel de bactéries qui exprime des protéines (d'algues) selon qu'elles sont éclairées ou non, ce qui transforme le ganglion en photorécepteur.

La channelrhodopsin est stimulée par la lumière bleue; l'halorhodopsine est stimulée par la lumière jaune. L'Institut de la Vision l'a testé sur des rats RGC, et va essayer les injections d'AAV à faible dose sur des primates. Les photorécepteurs humains qui étaient inactifs pre-mortem, ont été capables d'exprimer de l'halorhodopsine post mortem.

La thérapie génique ne marche que pour les gènes identifiés (50% des cas environ).

Conclusion de la journée scientifique du vendredi (J.L Dufier, Paris)

Il n'y aura pas un traitement unique pour toutes les rétinopathies pigmentaires, cela dépend où se situe le blocage et à quel stade de dégénérescence se situe la pathologie.

On a bien compris le codage des exons, mais il reste beaucoup à découvrir sur le rôle des introns.

Discours d'ouverture du samedi (C. Fasser, J.L. Dufier)

Les efforts consentis depuis 30 ans commencent à porter leurs fruits. Le dernier congrès RI à Paris a eu lieu il y a 20 ans. Le prix honorifique de Retina International a été décerné à J.L. Dufier & J.A. Sahel.

Conférence plénière introductive - Les maladies héréditaires de la rétine (Alan Bird, UK)

Historique: en 1969, on savait déjà que les Dystrophies Rétiniennes étaient génétiques. Le schéma de transmission était à 49% inconnu, observé 23% AD (Autosomique Dominant), 13% AR (Autosomique Récessif), 15% XL (lié à l'X). Il était calculé 23% AD, 56% AR, 15% XL.

La perte de fonction est principalement une perte des bâtonnets.

Au début on pensait: 1 gène = 1 maladie. Cela arrive, mais c'est rare. En fait il y a différentes formes de maladies associées à différents gènes, mais le même gène peut donner plusieurs maladies. Deux protéines (rds & rom), quand elles se combinent, peuvent donner des effets différents.

- Perte = pas de protéine ou protéine non-fonctionnelle → maladie AR → remplacer le gène
- Gain = protéine hyperactive → toxique = maladie → la thérapie demande à inhiber le gène (qui ne produira plus la protéine)

Thérapies potentielles:

- 1) Thérapie Génique: AAV → régulation de l'expression du gène → la protéine stabilise le segment externe du photorécepteur.
Retour d'expérience RPE65: amélioration bonne et durable presque sans effets secondaires.
- 2) Facteurs de croissance: préserve la perte de cellules par apoptose. Un petit nombre de patients ont été testés en phase I (sûreté) → bonne acceptation, sans dégâts.
- 3) Transplantation cellulaire: les cellules RPE sont monocouche → difficile. Bâtonnets/cônes → encore plus difficile vu qu'ils doivent se connecter au cerveau. Mais ça a marché sur des souris rd et GNAT-1.

Les rétinopathies pigmentaires et ses différentes formes cliniques (J.L Dufier, Paris)

Elles sont très hétérogènes (hétérogénéité clinique, hétérogénéité génétique, diagnostique différentiel). Les bâtonnets font la vision scotopique (de nuit), les cônes font la vision photopique (de jour, couleurs).

- 1) Forme la plus fréquente = Rod/Cone Dystrophy

Début < 10 ans, hespéranopie, champ visuel, acuité. Typique = les artères sont grasses dans le fond de l'œil. Perte de champ visuel de 9% par an, chute d'acuité et de la sensibilité en faible éclaircissement. Parfois cataracte.

- 2) Cone/Rod Dystrophy

Début vers 6 ans, photophobie+++ , le reste idem RCD, sauf qu'on perd d'abord la vision centrale (scotome) → évolution rapide et sévère vers cécité

Plus c'est tardif, plus c'est modéré. Usher ajoute aussi un maillon inflammatoire (uvéite). Pour les syndromes liés à l'X, c'est la mère qui est porteuse sans être fonctionnellement atteinte, mais de petites traces peuvent être détectées en fond d'œil → permet de différencier une forme isolée d'une forme familiale.

Les autres dégénérescences rétiniennes (maculopathies dont Stargardt, cécités nocturnes congénitales) – (Robert Koeneke, Canada)

STGD découverte par Karl Bruno Stargardt en 1909. Prévalence 1/10 000. Autosomique Récessif. Perte progressive de la vision centrale, début typique 10 ans. STGD atteint plutôt la macula, parfois aussi la rétine.

Gène ABCA4 découvert par J. Kaplan à Paris en parallèle avec une équipe de New York. Il y a 800 maladies impliquant des allèles dans ABC4A.

Des essais cliniques ont été faits et comparés en coopération sur 31 Chinois, 39 Canadiens anglophones et 18 Québécois. Des mutations ont été trouvées sur différents gènes: ABC4A, PRPH2 (RDS), PROM1, CRB1 (donne aussi certaines formes de LCA), BEST.

Les patients éligibles aux essais devront être triés selon la thérapie la mieux adaptée (remplacement génique, remplacement cellulaire = Cellules Souches, CNTF pour ralentir la dégénérescence, optogénétique). Le remplacement cellulaire est adapté à l'ABC4A. Si on peut développer un médicament qui empêche l'accumulation toxique, ils devront le prendre le plus tôt possible après diagnostic (e.g. vitamine A enrichie au Deutérium).

Le futur est plutôt optimiste pour les thérapies Stargardt.

Les formes syndromiques de rétinopathies pigmentaires précoces, l'amaurose congénitale de Leber, les ciliopathies (H. Dollfus, CHU Strasbourg, France)

Manifestations cliniques = nystagmus, strabisme, faible contact visuel, signe digito-oculaire (l'enfant appuie sur les yeux pour stimuler la réponse de la rétine). La plupart de ces maladies sont AR.

Formes isolées : LCA précoce, RP précoce. En général, les RP à déclenchement précoce sont des ciliopathies.

Formes syndromiques : certains signes sont présents à la naissance (polydactylie, ...) ou évolutifs (obésité, reins, neuro-dégénération).

Les gènes identifiés occupent des fonctions différentes: important pour la fonction, pour la structure du photorécepteur, pour le développement des cellules, et pour l'interconnexion entre le segment interne et le segment externe du photorécepteur.

Les ciliopathies concernent les protéines qui circulent dans les cils qui interconnectent les segments internes et externes du photorécepteur. Les protéines sont fabriquées dans le segment interne, et circulent vers le segment externe à travers le « cil connector » très étroit du photorécepteur → accumulation dans le segment interne qui va dégénérer.

Les ciliopathies ont des mutations dans 1 à 4 gènes (parfois plus) ; 10 organes possiblement atteints, dont œil, foie, cœur, os, système nerveux central, rein,... Exemples :

- SLS (Senior Løken Syndrome) = RP + reins
- JBTS (Syndrome de Joubert) = RP+ système nerveux central visible en IRM cérébro-médullaire
- BBS (Bardet-Biedl Syndrome) = RP, obésité, polydactylie, reins, comportemental,... → >19 gènes identifiés
- Alström Syndrome = RP, obésité, néphropathie, surdité, cardiomyopathie → un seul gène identifié
- Jeune Syndrome = RP + squelette
- + de nombreuses autres ciliopathies ...

Le séquençage traditionnel (Sanger) est peu à peu remplacé par du séquençage ciblé de 50 à 60 gènes en parallèle (Targeting Sequencing).

Types de thérapies = voir exposé de Christian Hamel

Les outils actuels du diagnostic clinique (autofluorescence, ERG, optique adaptative, OCT) (Isabelle Audo, France)

Les couches les plus profondes de la rétine sont celles qui nous intéressent (RPE = épithélium + photorécepteurs). 200 gènes identifiés pour 250 tracés.

Rappel des modes de transmission (voir plus de détails dans compte rendu Retina International 2012 Hambourg): AD (e.g. BEST), AR (e.g. Stargadt), XL (e.g. Choroidéramie), mitochondrial (e.g. neuropathie optique de Leber).

Evaluations électro-physiologiques : on essaie de donner les mêmes normes à tous les centres d'examen pour pouvoir comparer

- ERG (Electro RetinoGramme) : teste aussi bien les cônes/bâtonnets et la périphérie en envoyant des flashes lumineux
- EOG (Electro OculoGramme) : teste la fonction de l'épithélium (permet de détecter la maladie de Best)
- ERG multifocal (mfERG) : teste plutôt la fonction maculaire
- Autofluorescence du fond d'œil = visualisation de la Lipofusine (LF), marque du renouvellement des segments externes des photorécepteurs. Tout le monde accumule des déchets qui sont visibles grâce à la LF et un Laser. Ceux qui ont des RP ont beaucoup de déchets. Le laser bleu ou proche IR permet de voir la LF qui donne l'état de l'épithélium (nécessite une petite dilatation de la pupille).
- OCT (Optical Coherence Tomography): permet d'avoir une vue en coupe pour voir les couches de la rétine. Les OCT les plus puissants sont très précis (imagerie multimodale). Permet de diagnostiquer les œdèmes et les kystes de la rétine. Pour pouvoir compter les cellules, il faut une « Adaptive Optic Retinal Camera » qui permet de corriger les effets de la cornée et du cristallin. Compter les cellules permettra de voir l'efficacité de la thérapie génique ou du CNTF.

Mécanismes de dégénérescence rétinienne (Joe Hollyfield, Cleveland, Ohio, USA)

La lumière traverse la rétine et atteint les photorécepteurs. Les capillaires alimentent les photorécepteurs en oxygène, séparés de l'épithélium par une membrane de Bruchs.

Une mutation spécifique est exprimée → stress du photorécepteur → mort cellulaire du photorécepteur → modification rétinienne additionnelle.

Nous savons maintenant que pour chaque maladie cible, il y a des centaines de gènes. Le schéma 1 mutation = 1 maladie est assez rare.

Gènes / protéines impliquées dans la Dégénérescence Rétinienne :

- Photo transduction
- cycle visuel
- structure du photorécepteur
- structure ciliaire et fonction
- Phagocytage des débris de photorécepteurs
- Épissage de l'ARNm
- développement rétinien

Le transport ciliaire compte pour 25% des morts cellulaires.

Stress du photorécepteur: sensibilité à la lumière, problème de transport ciliaire, stress métabolique & et transmission ARNm, oxydation lipidique, inflammation. Le photorécepteur peut mourir soit par nécrose soit par apoptose.

Apoptose = mort programmée de la cellule sans effet collatéral, car les macrophages reconnaissent les morceaux de cellules et les enlèvent du corps. L'apoptose est le mécanisme dominant de la mort des photorécepteurs. L'apoptose est régulée par l'activation ou non-activation de la perméabilité du pore de transition mitochondrial.

Certains produits aident à la survie, d'autres à l'apoptose. Si le pore mitochondrial devient perméable, la cytochrome-C passe dans le cytoplasme de la cellule, initiant la protéolyse des protéines cellulaires, ce qui conduit à la fragmentation de l'ADN. Il n'est pas prouvé que l'apoptose soit le seul mécanisme de mort cellulaire. Quand l'apoptose commence à s'activer, on ne peut que ralentir le processus, mais pas l'arrêter.

Une dégradation additionnelle rétinienne peut aussi arriver, donc si les bâtonnets meurent, le facteur de survie produit par les bâtonnets affectera aussi les cônes.

Après la mort du photorécepteur, le neurone correspondant commence à faire de nouvelles connexions. La réorganisation du circuit rétinien a une implication dans le degré de succès des implants rétinien.

Différentes approches thérapeutiques : thérapie génique, thérapie cellulaire (Olivier Goureau, Institut de la vision, Paris)

Statistiques en Europe: 10 millions de DMLA, 9 millions de glaucomes (tue les cellules ganglions), 400 000 RP.

Les Cellules Souches humaines Pluripotentes (h-PSC) sont le meilleur candidat pour générer des cellules rétiniennes.

Seulement 4 facteurs pluripotents sont nécessaires pour reprogrammer les fibroblastes en iPSC (induced Pluripotent Stem Cells), puis corriger le gène, et puis les différencier en cellules de rétine in-vitro.

La seconde méthode est la “méthode spontanée”: si on enlève le FGF-2 des cellules souches embryonnaires humaines (hESC), elles deviennent de pures cellules iPSC, puis des cellules de l'épithélium (RPE).

Les cellules dérivées hESC RPE n'ont montré aucun signe d'hyper-prolifération, de tumorigénicité ou de rejection apparente après 4 mois d'essais humains. Une membrane amniotique humaine a été utilisée comme support pour faire pousser les cellules. Une étude est en cours au Japon pour injecter de l'épithélium dérivé iPSC pour la DMLA humide.

Limitation de la thérapie cellulaire: protocole long, cher et peu fiable. Des travaux sont en cours pour fiabiliser le protocole.

Thérapie Moléculaire (*Peter Humphries, Irlande*)

La thérapie moléculaire peut cibler des pathologies communes à de multiples formes de maladies (>200 loci). La thérapie génique sera au contraire logistiquement et économiquement exigeante.

Beaucoup de composés potentiels à faible poids moléculaire sont disponibles. Ils peuvent être utilisés soit individuellement, soit en plus de la thérapie génique.

Aucun neurone n'est distant de plus de 1/100^e mm d'un vaisseau sanguin. Mais 98% des médicaments potentiellement thérapeutiques à faible poids moléculaire systématiquement administrés ne peuvent traverser les deux barrières, causant des œdèmes. Il y a donc besoin de moduler la perméabilité des barrières hémato-encéphaliques ou hémato-rétiniennes pour laisser passer le composé vers la cellule cible. Une expérience a été de traiter des animaux avec de la Claudin-5.

Quelle est la sûreté (réversibilité) de la barrière ?

Elle reste imperméable aux composés >1kD (=séquence de 2 nucléotides). Beaucoup de recherches ont été faites pour inhiber la croissance des tumeurs et la néo-vascularisation.

Conclusion: cette technique expérimentale de modulation réversible contrôlée de perméabilité est un prérequis prometteur à la thérapie moléculaire. Il est nécessaire d'avoir la membrane de Bruchs réversiblement contrôlée pour injecter le médicament dans l'œil. Après les souris, l'investigation continue sur des primates.

Les essais de thérapie génique par lentivirus : leçons et promesses (*Jacques Maillet, France*)

50% des cécités sont imputables aux pathologies de la rétine. Pas d'apport possible des facteurs thérapeutiques par voie systémique, car:

- ils se dégradent rapidement
- pas de passage des barrières hémato-encéphaliques ou hémato-rétiniennes

- effets secondaires indésirables

Transfert de gène = production locale (effets secondaires limités) et production long terme.

Vecteurs adénoviraux (ont été utilisés au tout début)

Vecteurs associés à l'adénovirus (AAV)

Vecteurs lentiviraux (dérivés du HIV et complètement désarmés)

Principe = on enlève le patrimoine pathogène du virus et on le remplace par le gène thérapeutique qui devient un vecteur. La restauration ou neuro-protection peuvent utiliser des vecteurs cellulaires (transfert de gène ex-vivo) ou vecteurs viraux (transfert de gène in-vivo).

Ceci marche pour des pathologies rétinienne et neurologiques.

Composants à maîtriser = le transgène (gène thérapeutique), le vecteur, la cellule dans laquelle est utilisée l'expression si elle devenait délétère. On sait assez bien inhiber l'expression d'un gène ou modifier quelques bases à un endroit précis du gène.

Les tissus de l'œil peuvent être facilement ciblés et sont facilement accessibles, l'organe est immuno-protégé.

Modèles animaux : souris rd, souris rds, souris rcs ; divers chiens (Setter, Briard), porc (la rétine est de taille quasi-humaine, contrairement à la souris).

Vecteurs lentiviraux : il vaut mieux les rendre non-intégratifs en supprimant l'enzyme qui les faisait s'intégrer, donc ils restent à côté.

On n'a pas encore vérifié les effets épigénétiques long terme (les modifications in-utero pouvant s'exprimer plusieurs années après).

Un scan complet du génome coûte 5000\$, mais passera à 100\$ dans quelques années. Si la maladie est AD, il n'y a probablement qu'un seul gène majeur, mais d'autres gènes secondaires peuvent influencer.

Essais de thérapie génique en France RPE 65 LCA (Leber Congenital Amaurosis), (Guylène LeMeur, France)

19 gènes pour la LCA, certains AD, d'autres AR. Le RPE65 représente 6% des LCA. Christian Hamel a découvert la protéine RPE65 (qui est une enzyme) en 1993. Il est plus facile de modifier une enzyme qu'une protéine de structure, c'est pour ça qu'on a commencé par la RPE65 dans les essais humains. En plus les photorécepteurs sont encore très présents quand ils ont perdu leur fonction.

Les tests ont eu lieu au Moorfields Eye Hospital, London, au CHOP (Children Hospital of Philadelphia), University Pennsylvania, Portland/Oregon, Israël, INSERM Nantes.

Pour l'INSERM Nantes, 3 cohortes de 3 patients d'âges différents et injectés à des doses variant de 400µl à 800µl. On attend deux mois entre chaque patient pour vérifier de possibles effets secondaires, ce qui fait que l'inclusion totale a duré un an et demi. La dose dépend aussi de l'état de la rétine, on opère comme pour un décollement de rétine, ce qui ne donne qu'une très légère démangeaison pendant quelques jours après l'opération. Pas d'autres effets secondaires observés.

Amélioration du nystagmus horizontal, de l'acuité, mais pas d'amélioration photophobie.

Autres essais en cours (Stargardt, Choroidémie, Usher, RP & MERTK, achromatopsie) et perspectives futures (J. Sahel, France)

- MERTK: le gène a été testé sur deux cohortes (Arabie Saoudite + USA)
- Choroideremie (gène CHM)
- Stargardt ABC4A (400 mutations publiées avec des phénotypes/sévérités/début variables), affecte le transport de vitamine A.
- Stargen™ est un gène basé sur un lentivirus pour ABCA4 (gène trop long pour AAV) testé (phase I/IIa) en parallèle à Portland/Oregon & Institut de la vision / Paris. Il y aura 5 cohortes en tout.
- Usher: les tests ont démarré pour USH1B (gène MY07A qui affecte le trafic rhodopsine). Il y aura 5 cohortes en tout en parallèle à Portland/Oregon & Institut de la vision / Paris. Phase I/IIa avec des doses croissantes.
- Essai à venir : RP liée à l'X.

Le futur des implants rétiniens (Eberhart Zrenner, Tübingen, Allemagne + visite des stands 2nd Sight & Retina-Implant + témoignage de patients)

Deux sociétés concurrentes avaient un stand à Paris. On peut les contacter (en français ou anglais ou allemand) pour de plus amples renseignements à :

2nd Sight : Annette Bastian, tel 0041 21 693 91 52, e-mail abastian@2-sight.com &

Retina-Implant: Walter Wrobel, tel +0049 71 21364 03 111, e-mail walter.wrobel@retina-implant.de

Elles ont toutes deux fait des tests sur quelques dizaines de volontaires, et recrutent de nouveaux volontaires en France. Le cout (100K€) est pris en charge par la Sécurité Sociale si le protocole est agréé. 2nd Sight recherche des gens de 25 ans au moins, et Retina-Implant entre 18 et 75 ans. Retina-Implant cherche des accords avec des cliniques françaises et 2nd Sight a déjà 3 centres qui opèrent en France (Strasbourg, Paris, Bordeaux) et obtenu le marquage CE et FDA.

Voir l'exposé de E. Zrenner ci-dessous et S. Picaud ci avant pour plus de détails techniques.

Témoignage de 3 patients implantés Second Sight et un Retina-Implant (vision nulle avant opération):

Tous sont satisfaits avec un recul de quelques années, peuvent localiser une porte, une fenêtre, un passage piéton, un trottoir, un gros obstacle. Mais ne voient pas les détails et nécessite une formation pour que le cerveau interprète les signaux des diodes et s'habitue à scanner les passages piétons ou les mots pour la lecture. En règle générale, les implants marchent pour des nerfs optiques intacts, des personnes ayant eu l'occasion de voir antérieurement (le cerveau est conditionné pour), même si la vision présente est complètement perdue.

Les opérations se sont bien passées dans la totalité des cas. Il a fallu parfois réopérer une deuxième ou troisième fois pour faire les ajustements, les ré-opérations étant plus courtes que l'opération initiale qui dure quelques heures sous anesthésie générale, et sans douleur post-opératoire.

E.Zrenner :

Description des implants = voir exposé de S.Picaud ci-avant.

Avantage de l'implant subrétinien = le réseau rétinien encore fonctionnel peut être utilisé, la fixation de la puce est plus facile. Les photodiodes recevant la lumière sont amplifiées. Un fil relie la puce à l'arrière de l'oreille où l'aimant récepteur est implanté. L'antenne de transmission est sur la face externe de la peau (taille d'une pièce de 2€). La meilleure acuité visuelle est de $20/540 = 1.8$ pixel. Pas de soulèvement de la rétine ni inflammation. Mais les résultats varient beaucoup d'un patient à l'autre (certains peuvent lire, d'autres pas).

Les versions ultérieures de ces implants seront plus petites et plus efficaces d'ici quelques années. On vise une acuité de 20/100 ou 20/200 d'ici quelques années pour les nouvelles technologies. Technologies actuelles prêtes alors que les cellules souches ou l'optogénétique devront attendre encore quelques années avant disponibilité.