

# d'Ophthalmologie



Les sympos  
2017

## Espoirs thérapeutiques en ophtalmologie

Ce symposium, organisé par Optic 2000 dans le cadre du congrès 2017 de la SFO, traite de la restauration visuelle par la rétine artificielle et la thérapie optogénétique, de la thérapie génique pour les maladies dégénératives de la rétine et de la neuropathie optique héréditaire de Leber.

Compte rendu rédigé par Laura Eid,  
CHU Bordeaux

## Introduction sur l'Institut de la vision

L'Institut de la vision, soutenu par le groupe Optic 2000 depuis maintenant 9 ans, a pour objectif de comprendre le fonctionnement de notre vision et d'apporter des solutions aux pathologies visuelles. Cet institut, dirigé par le Pr Sahel, a beaucoup travaillé dans ses premières recherches sur les pathologies des photorécepteurs et élargi son champ d'action, pour la prochaine décennie, sur les pathologies des cellules ganglionnaires comme le glaucome et les neuropathies optiques.

Situé sur le campus du centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, il se décompose en plusieurs départements :

- *Un département de développement* où l'équipe d'Olivier Goureau travaille notamment sur la production de rétine à partir de cellules souches induites sur des prélèvements de peau.

- *Un département de génomique et génétique* dont le rôle est le séquençage du génome afin d'identifier les causes génétiques des différentes pathologies. Thierry Leveillard et son équipe ont travaillé sur l'identification d'un facteur trophique de survie des photorécepteurs et sur son utilisation en thérapie.

- *Un département de traitement de l'information visuelle* dont l'objectif est de comprendre les bases de notre vision du photorécepteur jusqu'à la perception des objets. Les questions scientifiques sont résolues par des approches aussi diverses que l'enregistrement physiologique des cellules, l'analyse des

décisions dans des tâches visuelles et la modélisation robotique.

- *Un département de thérapie* dont les travaux en cours concernent principalement les maladies héréditaires, la DMLA et le glaucome avec des intérêts particuliers sur les processus inflammatoires et la thérapie génique.

L'Institut de la vision a développé une plateforme d'évaluation des approches thérapeutiques avec les technologies de pointe présentes dans le centre d'investigation clinique installé au centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts. L'objectif est de faciliter le transfert clinique des approches thérapeutiques.

L'Institut dispose également d'une plateforme d'évaluation des performances visuelles et de la basse vision (StreetLab) où les patients sont monitorés dans leurs déplacements au sein d'une rue artificielle afin de mesurer des paramètres d'évaluation représentatifs de leur quotidien.

### Les grands projets

- Le projet de recherche hospitalo-universitaire LIGHT4DEAF sur le syndrome de Usher.

- Le projet ERC-SYNERGY déposé par le Pr Sahel et Mathias Fink (spécialiste de l'imagerie ultrasonore) vise à développer de nouvelles technologies d'imagerie ultrasonore et optique non invasives et ultrarapides pour étudier en temps réel la structure et la fonction des cellules de la rétine et de ses vaisseaux.

## Restauration visuelle par la rétine artificielle et l'optogénétique

*D'après l'intervention de Serge Picaud*

Les premiers implants IRIS de l'entreprise Pixium Vision ont obtenu le marquage européen en 2016. Les caméras associées à ce dispositif captent les images qui seront ensuite transformées en codes de stimulation électrique. Les patients équipés de ce système gagnent une acuité visuelle pouvant leur permettre de saisir des objets mais cela ne leur permet pas encore de reconnaître des visages ou acquiescir une locomotion autonome.

L'enjeu actuel est donc d'augmenter cette résolution pour atteindre 600 pixels qui devraient permettre de procurer une locomotion autonome, la reconnaissance des visages et la lecture.

- Les systèmes actuels ne le permettant pas, de nouveaux procédés sont en cours de développement incluant un implant photovoltaïque sous rétinien. Cet implant sans fil en silicium est composé de photodiodes infrarouges apportant énergie et activation

locale de pixels pour la stimulation des neurones rétiniens. Ces implants doivent prochainement être évalués en clinique.

- La seconde idée visant à améliorer la résolution repose sur le fonctionnement «visuel» d'une algue unicellulaire. Certaines protéines d'algues sont en effet capables de produire un courant électrique sous l'effet de la lumière et de réaliser ainsi l'équivalent de la cascade de phototransduction des photorécepteurs. En introduisant le code génétique de cette protéine dans un vecteur de thérapie génique, il serait donc possible de moduler l'activité d'une cellule ganglionnaire connectée au cerveau pour lui conférer une fonction de «photorécepteur». Cette approche appelée «thérapie optogénétique» devrait prochainement rentrer en clinique.

### **Dispositifs innovants : lunettes et caméras biomimétiques de Guillaume Chenegros**

Pour les implants sensibles dans l'infrarouge ou pour la thérapie optogénétique, les patients devront porter des lunettes apportant la stimulation visuelle soit en infrarouge soit dans la gamme de sensibilité de la protéine d'algue. Pour ces lunettes, l'information visuelle n'est pas acquise par une caméra classique mais par un système biomimétique se

rapprochant au mieux du fonctionnement de la rétine.

À la différence d'une caméra classique qui produit des photos à intervalles de temps réguliers, les nouvelles caméras intelligentes sont dites «événementielles». Elles enregistrent les variations d'intensités lumineuses codant ces variations sous forme d'évènements positifs ou négatifs de la scène visuelle comme le ferait certaines cellules ganglionnaires. Seuls les objets en mouvement vont donc produire des évènements réduisant la quantité d'informations à traiter offrant ainsi la possibilité d'une dynamique bien plus rapide. De plus, ces caméras ne produisent jamais de contre-jours ce qui facilitera la transmission des informations visuelles au patient qui ne peut savoir s'il est dans la direction du soleil ou d'une lampe.

Ces nouvelles caméras intelligentes sont ainsi capables de stimuler le plus biomimétiquement possible les patients équipés de système de restauration visuelle. Cependant, les applications de ces caméras à dynamique ultrarapide dépassent donc largement le champ de la restauration visuelle puisqu'elles peuvent trouver un intérêt pour les voitures autonomes ou le suivi des objets en mouvement comme les cellules sanguines dans nos vaisseaux.

## **Thérapie génique pour les maladies dégénératives de la rétine**

*D'après l'intervention de Deniz Dalkara*

Depuis ces 10 dernières années, plus d'une vingtaine d'essais sur la thérapie génique ont démarré après les premiers succès obtenus des études portant notamment sur l'amaurose congénitale de Leber. Ces travaux ont montré la possibilité d'utiliser un virus comme transporteur de gènes thérapeutiques au sein des cellules pathologiques afin de pallier des déficiences en protéines.

Depuis 5 ans, l'équipe de Deniz Dalkara travaille sur différentes variantes de virus adéno-associés transportant les gènes thérapeutiques au sein des cellules rétiniennes, obtenus via des techniques de biologie moléculaire.

### **Quels sont les principes de la thérapie génique ?**

La thérapie génique utilise le gène comme médicament ou «gène-thérapeutique». Afin de pouvoir internaliser ce gène médicament au sein des noyaux cellulaires, il est nécessaire d'utiliser un vecteur capable de le transporter car les propriétés pharmacologiques de l'ADN ne permettent pas un transport à travers les différents composants cellulaires jusqu'au noyau.

Les virus adéno-associés (AAV) possèdent cette propriété de transport. Ils ont l'avantage de n'être associés à aucune pathologie humaine et nécessitent un autre virus pour se répliquer ce qui en font des vecteurs thérapeutiques inoffensifs.

Les séquences de ces virus sauvages sont délétées et remplacées par le gène thérapeutique d'intérêt permettant ainsi d'obtenir un virus recombinant et thérapeutique.

### **Pour quel type de patient cette approche peut être utilisée ?**

Cette technique concerne les maladies monogéniques récessives telles que la choroïdérémie, l'amaurose congénitale de Leber type II, l'achroma-

topsie, le rétinoshisis, certains types de Usher et la maladie de Stargardt.

Il se développe une nouvelle approche de la thérapie génique dite « indépendante des mutations » visant à utiliser les gènes dans le but de pallier les conséquences de la maladie plutôt que les causes. Des travaux sont actuellement en cours et étudient l'utilisation de facteurs neurotrophiques pouvant ralentir la dégénérescence rétinienne.

## **Neuropathie optique héréditaire de Leber, aspects cliniques et espoirs thérapeutiques**

*D'après l'intervention de Catherine Vignal-Clermont*

Les neuropathies optiques (NO) héréditaires sont un groupe d'affections dégénératives ayant une cible commune : la cellule ganglionnaire. Elles représentent environ 20% des neuropathies optiques et sont divisées en deux groupes :

- les neuropathies optiques par mutation de l'ADN mitochondrial avec en tête de liste la neuropathie optique héréditaire de Leber,
- les neuropathies optiques par transmission nucléaire représentées principalement par l'atrophie optique dominante.

### **Aspects cliniques**

La NO héréditaire de Leber est due à une mutation de l'ADN mitochondrial entraînant des anomalies au sein de la chaîne respiratoire mitochondriale, un défaut de production d'ATP et donc d'énergie.

Les raisons de l'atteinte préférentielle du nerf optique ne sont pas encore claires. Cette atteinte pourrait être en partie expliquée par la différence de myélinisation des axones des cellules ganglionnaires selon la localisation anatomique. En effet, les cellules ganglionnaires naissent au niveau de la rétine, et, en avant de la lame criblée leurs axones ne sont pas myélinisés et sont, en revanche, riches en mitochondries avec une conduction consommatrice d'énergie. À l'inverse, les axones de ces cellules, une fois passés la lame criblée, deviennent myélinisés avec une concentration en mitochondries moindre ; la conduction nerveuse est saltatoire et moins demandeuse d'énergie.

La NO héréditaire de Leber est la plus fréquente des maladies héréditaires mitochondriales. La transmission est maternelle et touche dans 80-90% les garçons. Sa prévalence est de 1 pour 30000 habitants environ. Il s'agit le plus souvent de jeunes garçons consultant pour une baisse d'acuité visuelle (BAV) rapidement progressive en 15 jours à 3 semaines, indolore, profonde (AV 1/10) et très invalidante. Certains cas pouvant se révéler de façon très tardive ont été décrits.

À cette BAV s'associe un scotome central ou caeco-central. L'œil controlatéral est atteint dans tous les cas, soit de façon simultanée chez un quart des patients, soit ultérieurement dans l'année qui suit le début des symptômes. Le scotome caeco-central est expliqué par l'atteinte première du faisceau interpapillomaculaire composé de cellules ganglionnaires parvocellulaires alors que les cellules ganglionnaires à mélanopsine sont épargnées.

L'examen du fond d'œil retrouve au stade précoce une papille rosée et saillante (faux œdème papillaire) associée à des télangiectasies péripapillaires, sans diffusion du colorant à l'angiographie, et une tortuosité vasculaire.

L'OCT du nerf optique montre un RNFL augmenté qui va progressivement diminuer pour laisser place à une atrophie prédominant en temporal.

On retrouve, de plus, un trouble de la vision des contrastes et des couleurs notamment dans l'axe rouge vert.

Le diagnostic est avant tout clinique, associé à des antécédents familiaux.

La présence de trouble du rythme cardiaque de type QT long et le risque associé de mort subite imposent la nécessité de réaliser un ECG dans le cadre du bilan diagnostique.

### Évolution

Le pronostic visuel est défavorable dans la majorité des cas avec une malvoyance importante et invalidante. Néanmoins, il a été décrit chez certains patients un phénomène de fenestration du scotome avec récupération visuelle partielle malgré un nerf optique pâle et atrophique.

### Transmission

La transmission est maternelle avec 3 mutations primaires principales :

- ND4 11778 : elle représente 60 à 70% des patients et fait actuellement l'objet d'études de thérapie génique.

- Les mutations 3460 et 14484 sont plus rares et sont associées à un taux de récupération spontanée plus élevé (14484).

La pénétrance est variable et diffère en fonction du sexe. L'homme a une probabilité de 50% d'être symptomatique versus 17% chez la femme. Les raisons de cette disparité restent encore floues mais des facteurs hormonaux ont été évoqués du fait de l'apparition fréquente des signes après la ménopause.

### Facteurs précipitants la maladie

Les principaux facteurs précipitants sont représentés par le tabac et l'alcool et certains médicaments (antituberculeux et antirétroviraux).

### Moyens thérapeutiques

- La rééducation basse vision.

- La vitaminothérapie (riboflavine à 100 mg/j, L-carnitine 3g/j, vitamine E).

- CoQ10 (analogue idébénone).

Cette molécule est présente dans la membrane des mitochondries et est responsable du transfert d'électrons des complexes I et II vers le III.

L'étude Rhodos a évalué l'efficacité de l'idébénone 900 mg/jour administré par voie orale durant 6 mois, chez 85 patients, pendant 24 semaines. Les résultats n'ont pas montré d'amélioration de l'acuité visuelle mais une dégradation moindre surtout chez les patients traités à un stade précoce. L'idébénone, qui a obtenu l'AMM en 2016 sous le nom de Raxone®, est indiquée chez les patients de plus de 14 ans.

- Thérapie génique

La thérapie génique concerne les patients atteints de la mutation la plus fréquente, ND4 11778.

La forme native du gène, associée à son extrémité à une séquence d'adressage mitochondrial, est encapsulée au sein d'un adénovirus associé de sérotype 2 puis injectée dans le vitré du patient.

La première étude chez l'homme est une étude de phase I (toxicité) qui a été menée au sein du centre d'investigation clinique des Quinze-Vingts sur 15 patients ayant une acuité visuelle très basse. Les résultats à 48 semaines montrent une très bonne tolérance du produit sans effets indésirables systémiques et des effets indésirables oculaires minimes ou modérés et attendus : uvéites et hyalites, toutes sensibles et résolutive sous traitement corticoïde.

Les données visuelles sont encourageantes : chez 5 patients, ayant une BAV relativement récente, l'efficacité de l'injection, manifestée à partir de la 36<sup>e</sup> semaine, augmente au cours du temps avec une différence d'acuité de 20 lettres à 78 semaines entre l'œil traité et l'œil non traité. Ces données sur une petite cohorte doivent être confirmées à plus large échelle et les études de phase III, randomisées en double aveugle multicentriques et multi-pays incluant des patients avec une BAV de moins d'1 an sont en cours.