

## *Recherche génétique et innovation thérapeutique*

### *Les "modèles" de la DMLA, de la rétinopathie pigmentaire et du glaucome*

C. ORSSAUD  
UF d'Ophtalmologie  
HEGP, AP – HP, Paris

#### **LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE (DMLA)**

Il existe deux formes de DMLA : la forme sèche ou atrophique, la plus fréquente, lentement évolutive et la forme humide ou néo-vasculaire d'évolution plus rapide. Ces dernières années ont marqué un tournant dans la prise en charge de cette pathologie. L'apparition de l'angiographie au vert d'indocyanine et de l'OCT a permis une meilleure analyse des lésions maculaires, en particulier les décollements de l'épithélium pigmenté. D'autre part, de nouveaux types de traitements ont été mis au point. Les compléments alimentaires ont une visée préventive et ont pour but de limiter leur vitesse d'évolution des lésions maculaires. Les traitements basés sur des injections intra-oculaire d'agents anti-angiogéniques, permettent dans chez de nombreux patients atteints de DMLA humide de stabiliser l'acuité visuelle, et parfois de l'améliorer. Mais ils n'empêchent pas la maladie d'évoluer et doivent donc être répétés puisqu'il n'existe aucun traitement curatif de la DMLA quelle que soit sa forme.

**Fréquence :** La DMLA est une pathologie fréquente et qui constitue un problème de santé publique puisqu'elle est responsable de 53% des malvoyances ou cécités au Royaume-Uni et qu'elle affecte 25 millions de personnes dans le monde. Il est admis qu'elle concerne actuellement 1,2 millions de personnes en France. Mais, 30% des patients atteints ou à risque de développer une DMLA ne seraient pas dépistés. Enfin, le nombre de nouveaux cas de cécité légale par DMLA en France est estimé à 3 000 par an.

La fréquence de la DMLA augmente avec l'âge comme montré dans le tableau ci-joint :

Age des patients	Fréquence de la DMLA
50 à 55 ans	1 %
55 à 65 ans	10 à 12 %
65 à 75 ans	15 à 20 %
75 et 80 ans	25 %
Au-delà de 75 et 80 ans	30 %

**Physio-pathogénie de la DMLA :** Elle est mal connue et est pluri-factorielle. Il est admis que cette pathologie constitue sans doute, au moins dans certains cas, une évolution anormalement précoce d'un vieillissement maculaire normal. Ce sont les causes de ce vieillissement anormal survenant chez certaines personnes qui doivent être retrouvées pour mieux comprendre la physio-pathogénie

de la DMLA.

Il existe des facteurs génétiques. Ceux-ci étaient connus depuis longtemps puisque le risque de développer une DMLA n'est pas le même au sein de toutes les familles. Le gène ABCA4 ou ABCR a été identifié comme étant responsable de X% des cas de DMLA. D'autres gènes sont probablement en cause mais n'ont pas pu être encore déterminés. Enfin, le facteur H d'activation du complément participerait à la survenue de DMLA.

De nombreuses études ont également démontré que différents facteurs environnementaux jouent un rôle essentiel dans la survenue de la DMLA. Il s'agit d'une part de l'exposition au soleil sans protection adaptée qui augmente et favorise le déclenchement de ces lésions maculaires. C'est pourquoi il est recommandé de porter une protection par verres solaires de bonne qualité, filtrant les UV dès le plus jeune âge. Une précaution particulière doit également être portée aux patients ayant été opérés de cataracte. Mais il a été prouvé que l'alimentation constitue un facteur essentiel en apportant des substances protectrices (anti oxydants, oméga 3, ...) qui peuvent réduire la fréquence des altérations maculaires ou limiter leur vitesse d'évolution. Il a également été démontré un déficit en certains pigments visuels, apportés par l'alimentation chez les patients présentant une DMLA. C'est pourquoi il est recommandé des régimes associant certains aliments, tel que les poissons gras ou certains légumes (Épinards, Chou, Brocoli, ...). D'autres facteurs « environnementaux » ont également été identifiés. Il s'agit de la consommation de tabac. Enfin, des facteurs personnels participent également aux facteurs de risque, au premier rang desquels l'hypertension artérielle..

**Aspects cliniques de la DMLA :** Il existe deux formes de DMLA dont la fréquence et l'histoire naturelle est très différente. La forme sèche ou atrophique est la plus fréquente puisqu'elle représente environ 80% des cas. Elle présente une évolution très lente, étalée sur plusieurs années. Le premier stade est celui de maculopathie liée à l'âge marquée par la présence de drusens et d'altération de l'épithélium pigmenté de la rétine. Les traitements préventifs éviteraient la transformation de cette maculopathie liée à l'âge en une authentique DMLA. Lors des stades peu évolués de la DMLA sèche, l'acuité visuelle est généralement peu altérée. L'examen du fond d'oeil met en évidence la présence de plages d'atrophie chorio-rétinienne de la région maculaire qui vont progressivement s'étendre et confluer. Le caractère atrophique de ces plages est confirmée en OCT. Il n'existe à ce jour aucun traitement spécifique permettant d'arrêter la progression de ces lésions atrophiques. Néanmoins, la prise de compléments alimentaire pourrait réduire leur progression. Cette forme atrophique n'entraîne de retentissement visuel qu'à un stade tardif, appelé le stade de l'atrophie géographique. A ce stade, les plages d'atrophie intéressent la zone centrale de la macula, appelée la fovéa et qui permet la vision la plus fine. Il faut noter que cette forme atrophique peut parfois évoluer vers une forme néo-vasculaire.

La forme humide ou néo-vasculaire ne représente que 20% des cas de DMLA. Mais, elle est plus sévère du fait d'une évolution brutale, en quelques semaines. Cette forme humide est précédée d'une phase de maculopathie liée à l'âge déjà évoquée. A ce stade précoce de la DMLA, la vision est encore conservée. Les traitements préventifs prennent tout leur intérêt à ce stade pour éviter une évolution soit vers une forme de DMLA sèche, soit vers une forme plus avancée de DMLA humide avec apparition de néo-vaisseaux. L'apparition de cette forme évoluée est marquée par la survenue

de métamorphopsies qui doivent amener à consulter en urgence. En l'absence de traitement spécifique, une baisse d'acuité visuelle va rapidement s'installer, du fait des conséquences directes de cette néovascularisation sous rétinienne ou de la survenue d'un décollement séreux de l'épithélium pigmenté (DSEP).

**Traitement :** Nous avons déjà évoqué les traitements préventifs dont l'intérêt a été démontré par plusieurs grandes études prospectives dès le stade de maculopathie liée à l'âge pour éviter le passage vers une DMLA sèche ou humide et, par la suite, pour ralentir la progression de ces affections. Ces traitements préventifs sont des compléments alimentaires qui apportent certaines molécules ayant un effet protecteur pour la rétine. Ils comportent donc différentes substances anti-oxydantes (vitamine A et E, des minéraux tel que le zinc, ...) des omégas 3 et de la lutéine et de la zéaxanthine,

En présence d'une néo-vascularisation chorio-rétinienne, plusieurs traitements sont disponibles. La réalisation d'une photocoagulation au laser argon des néo-vaisseaux permet de les détruire au prix de lésions rétinienne irréversibles et parfois extensive dans le temps. C'est pourquoi ce traitement au laser est actuellement délaissé sauf en cas de formes dépassées ou de lésions éloignées de la fovéa.

La photothérapie dynamique permet d'occlure les néo-vaisseaux sous-rétiniens grâce à la modification de structure sous l'effet de la lumière d'une molécule, la vertéporphine, injectée par voie veineuse. Cette technique permet d'éviter une dégradation de l'acuité visuelle. Mais celle-ci peut néanmoins légèrement baisser du fait du traitement. C'est pourquoi cette photothérapie dynamique est actuellement moins utilisée du fait de l'émergence des traitements anti-angiogéniques.

Ces traitements anti-angiogéniques reposent sur l'injection dans le globe oculaire, dans le vitré localisé derrière le cristallin, de molécules dirigées contre des facteurs de croissance favorisant la prolifération vasculaire. Plusieurs médicaments sont actuellement disponibles, tous dirigés contre le même facteur de croissance, le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Mais de nouveaux traitements sont en cours de développement qui seront dirigés contre d'autres facteurs de croissance vasculaires et permettront d'améliorer la prise en charge. Les injections intra-vitréennes se font en externe, dans une salle dédiée sous anesthésie topique par collyres. Les complications liées aux injections (hémorragie intra oculaire, décollement de rétine, infection, ...) sont possibles mais rares. Ces traitements anti-angiogéniques permettent de stabiliser l'acuité visuelle et dans un nombre non négligeable de cas de l'améliorer. Néanmoins, les injections doivent être répétées à un rythme qui peut atteindre 8 à 9 par an.

## **LES GLAUCOMES**

Les glaucomes représentent un ensemble de pathologies fréquentes puisqu'ils concernent plus de 2% de la population de plus de 45 ans. En France, 1 million de personnes seraient touchés.

Il existe plusieurs types de glaucomes qui ont en commun d'entraîner une souffrance de la tête du nerf optique (ou papille optique) du fait de mécanismes ischémiques. Cette souffrance du nerf optique dans son segment initial se traduit par une perte de fibres axonales des cellules

ganglionnaires de la rétine qui véhiculent les informations visuelles de la rétine vers le système nerveux. Cette perte en fibres des cellules ganglionnaires de la rétine se traduit par la survenue de déficits du champ visuel, qu'on appelle des scotomes. En l'absence de traitement, ces déficits vont augmenter progressivement et entraîner une malvoyance, voire, dans les cas les plus sévères, une cécité. Les glaucomes constituent la seconde cause de cécité en France, après la DMLA.

Dans la majorité des cas, les glaucomes sont dus à une augmentation du tonus intra oculaire (TO). Celui-ci est maintenu par un équilibre permanent entre la sécrétion et la résorption (ou évacuation) d'un liquide qui remplit la partie antérieure de l'œil : l'humeur aqueuse. Cette résorption est assurée par une structure, le trabeculum, localisée dans l'angle irido-cornéen. Si elle devient trop faible par rapport à la sécrétion, le tonus oculaire augmente. Cette augmentation de pression va comprimer les vaisseaux qui nourrissent la papille optique aboutissant à une ischémie. Mais, ce TO peut être normal ou subnormal lorsqu'il existe des anomalies de la vascularisation de la papille optique. Ceci peut s'observer en cas d'athérome carotidien important diminuant la perfusion de la papille.

### **Les différents types de glaucome:**

Le glaucome (chronique) à Angle Ouvert (GAO): Il constitue le type le plus fréquemment observé en France (90 % des cas). Il est dû à une gêne à la résorption ou l'évacuation de l'humeur aqueuse du fait d'une altération du trabeculum. L'angle irido-cornéen est normal (il est dit ouvert). Cette diminution de l'évacuation de l'humeur aqueuse entraîne une augmentation du TO.

Ce GAO ne provoque aucun signe fonctionnel dans la grande majorité des cas. Il est totalement insidieux indolore, sans gêne perceptible au début. Mais, il altère lentement le champ visuel en l'absence de traitement. La mise en évidence de ce glaucome nécessite une consultation chez un ophtalmologiste qui retrouve l'hypertonie oculaire, des altérations de la papille optique, parfois déjà des pertes de fibres axonales des cellules ganglionnaires de la rétine (objectivées par la tomographie en cohérence optique ou OCT) et des altérations du champ visuel. Nous verrons plus loin les facteurs de risque de ce type de glaucome. Le traitement vise à normaliser le tonus oculaire. Il permet généralement de stabiliser la maladie et d'éviter aggravation des déficits.

Le glaucome à pression normal : Il ressemble au précédent du fait de l'absence de signe fonctionnel, la normalité de l'angle irido-cornéen et la présence d'anomalies papillaires et du champ visuel. Par contre, le TO est constamment normal, quel que soit le moment de la journée. Il faut rechercher des facteurs de risque vasculaires sur lesquels nous reviendrons. Le traitement vise à abaisser le tonus oculaire à des valeurs plus basses que celles retrouvées spontanément.

Les glaucomes dits secondaires : Il s'agit de glaucomes qui sont dus à des anomalies oculaires favorisantes (dispersion pigmentaire, uvéite, pseudo exfoliation, .....), à la prise de médicaments en particulier les corticoïdes au long cours en présence de mutations particulières ou à un traumatisme oculaire. Ces anomalies oculaires entraînent des blocages ou des anomalies de l'angle irido-cornéen, et, de ce fait une augmentation du TO. Le traitement consiste à normaliser le tonus oculaire et éventuellement de prendre en charge le facteur causal.

Le glaucome néo vasculaire : Il s'agit d'une complication grave de pathologies rétinienne telles que le diabète ou l'occlusion de la veine centrale de la rétine. Il est dû à l'apparition de vaisseaux

anormaux qui viennent tapisser l'angle irido-cornéen. Il en résulte une augmentation brutale, sévère et très douloureuse du TO.

Le glaucome par fermeture de l'angle irido-cornéen : Il est la conséquence d'une particularité anatomique de l'œil au cours de laquelle l'iris s'accroche à la face postérieure de la cornée et « ferme » l'angle irido-cornéen. Il y a donc blocage de l'évacuation de l'humeur aqueuse et augmentation du TO. Celle-ci se manifeste par des douleurs brutales et une baisse soudaine de la vision d'un œil. Le traitement est une urgence. Il vise à rétablir la circulation de l'humeur aqueuse et à éviter qu'un même accident ne se produise sur l'autre œil qui a généralement le même aspect anatomique.

Les glaucomes congénitaux : Ils sont la conséquence d'une malformation de la partie antérieure de l'œil (cornée, iris, angle irido-cornéen, ...). Ils se manifestent précocement au cours de la vie, parfois dès la naissance, par un larmoiement, une photophobie et une augmentation anormale du globe oculaire et un trouble cornéen. Le traitement est chirurgical et urgent pour normaliser l'évacuation de l'humeur aqueuse.

Les signes fonctionnels : Il n'y a généralement aucun signe fonctionnel pendant plusieurs années en cas de GAO. C'est pourquoi il est important de consulter en ophtalmologie pour éliminer cette pathologie à un stade précoce. La fréquence de ces consultations doit être modulée en fonction de l'existence éventuelle de facteurs de risque. Lorsque la pathologie évolue, les déficits du champ visuel peuvent être perçus. Mais ils sont alors irréversibles.

La confirmation du glaucome repose sur l'examen ophtalmologique clinique (prise du TO, étude de la papille, ..... ) et paraclinique (champ visuel, OCT, pachymétrie, ..... ). Ces examens sont répétés régulièrement lors du suivi du traitement.

Les facteurs de risque : Les facteurs de risques sont nombreux et traduisent le caractère multifactoriel des glaucomes.

L'âge : Le GAO survient généralement vers 40 ans et sa fréquence augmente avec l'âge. C'est pourquoi un examen ophtalmologique tous les deux ou trois ans est conseillé pour éliminer la survenue de cette pathologie.

Les antécédents familiaux : Certains gènes responsables de glaucome ont été identifiés. Leur existence permet de comprendre que cette pathologie puisse se transmettre au sein des familles atteintes. Une surveillance accrue doit être assurée chez des patients dont un apparenté est glaucomateux.

L'origine ethnique : Les patients mélanodermes sont plus à risque de développer un glaucome sévère, probablement du fait de facteurs génétiques. Les patients asiatiques ont plus de risque de développer des glaucomes par fermeture de l'angle et les patients japonais ont plus volontiers des glaucomes à pression normale.

L'hypertonie oculaire : Une hypertension oculaire, caractérisée par un TO supérieur à 21 mm Hg, est un paramètre généralement retrouvé lors du diagnostic de glaucome. Mais, il existe des glaucomes sans tension. A l'inverse, une hypertension oculaire n'est pas pour autant synonyme de glaucome. Des patients ont un TO élevé sans aucun autre signe de glaucome. Néanmoins, une surveillance accrue est souhaitable car le risque d'évolution vers un glaucome est élevé.

Pathologie oculaire ou générale et leur traitement : La myopie est un facteur favorisant l'apparition

d'un glaucome. Les dysthyroïdies, le diabète, et les apnées du sommeil peuvent être associés à un GAO. Le rôle des facteurs vasculaire est également important tant pour le GAO que pour le glaucome sans tension. Une surveillance accrue et plus attentive doit être assurée chez ces patients. La prise de traitement, au premier rang desquels il faut citer la corticothérapie, peuvent entraîner une hypertonie oculaire et/ou un glaucome chez des patients ayant un gène de susceptibilité particulière, le gène TIGR. Certains traitements sont contre-indiqués en cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle en pouvant dilater la pupille.

**Principe du traitement :** Le traitement du glaucome vise à éviter une perte pathologique des fibres axonales des cellules ganglionnaires de la rétine et, de ce fait, de limiter les déficits du champ visuel. Pour ce faire, il faut diminuer le TO afin d'éviter une ischémie de la papille optique en visant une "valeur cible" qui représente le but à atteindre. A cette valeur, la perte en fibre correspond à la perte physiologique liée à l'âge et les déficits du champ visuel n'évoluent pas. Ce traitement doit généralement être poursuivi toute la vie, ou au moins pendant plusieurs années.

Nous n'aborderons que le traitement du GAO, puisqu'ils 'agit de la forme la plus fréquente. Les autres types de glaucome ont des prises en charge spécifiques parfois en urgence.

Ce traitement du GAO est tout d'abord médical. Plusieurs collyres hypotonisants sont disponibles utilisés seuls ou en associations fixes ou libres. Le choix de ces collyres dépend des paramètres du glaucome, de son évolution sous un précédent traitement éventuel et d'éventuelles contre-indications personnelles. En cas d'échec du traitement médical initial ou à moyen terme, il est possible de réaliser un traitement laser visant à «élargir » les mailles du trabéculum (trabéculoplastie). Ce traitement permet généralement d'obtenir un TO satisfaisant par lui-même ou associé à la prescription de collyres. Lorsque ce traitement est inefficace ou non indiqué, un geste chirurgical (trabéculectomie et sclérectomie profonde non perforante) permet d'obtenir un contrôle du TO. Si le TO remonte après quelques mois, il est possible de reprendre un traitement médical ou de discuter un nouveau geste chirurgical.

## **LES RÉTINOPATHIES PIGMENTAIRES**

Les rétinopathies pigmentaires (RP) réalisent un ensemble hétérogène de pathologies d'origine génétique caractérisées par une perte progressive des photorécepteurs de la rétine et des altérations de l'EP. Ces altérations d'accompagnent de migrations typiques du pigment de l'EP qui a donné son nom à ces pathologies

Au cours des RP, l'atteinte oculaire est généralement bilatérale et le plus souvent progressive. Elle entraîne souvent une cécité nocturne qui est le premier signe fonctionnel de la maladie puis évolue vers une altération plus ou moins sévère de l'acuité visuelle associée à une réduction progressive du champ visuel.

**Fréquence :**

Il existe actuellement 40 000 patients porteurs de RP en France. Le taux de prévalence des formes isolées de rétinite pigmentaire est de l'ordre d'un cas pour 3.000 à 5.000 habitants.

### **Aspects cliniques des RP:**

Dans la forme classique de rétinite pigmentaire dite "Rod-Cone", l'atteinte initiale porte d'abord sur les bâtonnets dont le pigment visuel est la rhodopsine. C'est pourquoi le premier signe fonctionnel qui peut être retrouvé à l'interrogatoire ou plus rarement signalé par un patient est une cécité nocturne. Mais, ces premiers signes sont discrets et méconnus ou négligés et il est parfois difficile de déterminer l'âge de début de la RP. Les patients ont des difficultés à voir la nuit (vision scotopique ou nocturne) et dans la pénombre (vision mésopique). Ils éprouvent souvent des difficultés à apercevoir les étoiles et sont plus gênés que leurs proches dans les déplacements en faible luminosité avec trébuchement et tendance à se cogner. Il survient également une perte du champ visuel en moyenne périphérie. Celle-ci évolue lentement vers les régions centrales. Mais, l'acuité visuelle centrale reste longtemps préservée. Les cônes restent longtemps fonctionnels. Ce n'est qu'à un stade avancé, généralement vers 40 à 50 ans que l'acuité visuelle diminue du fait d'une atteinte de la région maculaire avec perte de la vision centrale.

L'étude du fond d'œil retrouve parfois de fines anomalies de l'épithélium pigmentaire. Mais elles sont souvent absentes. Puis apparaît des migrations pigmentaires en ostéoblastes, une réduction du calibre artériel rétinien, une pâleur cireuse de la papille. Dans les formes évoluées, il peut être retrouvé un œdème maculaire cystoïde.

L'étude du champ visuel est essentiel pour évaluer le retentissement fonctionnel de la RP. L'électrorétinogramme (ERG) objective une réduction des réponses générés par les bâtonnets et les cônes. On dit que l'ERG est « éteint ». Cette altération est volontiers précoce et peut précéder les signes cliniques. Cet examen a donc un intérêt dans les études génétiques pour retrouver des patients porteurs de l'anomalie génétique mais ne l'exprimant pas. Enfin, il peut être intéressant de réaliser une imagerie rétinienne, notamment dans les formes atypiques par leur mode évolutif ou leur âge d'apparition. Ces techniques sont multiples ; angiographie et auto-fluorescence, OCT,

### **Les différents types de RP:**

La classification des RP a longtemps été fondée soit sur la topographie de l'atteinte rétinienne initiale (atteinte périphérique, centrale, sectorielle), soit sur l'âge de survenue (congénital : Amaurose congénitale de Leber, infantile, adulte jeune, tardif) soit enfin sur le mode de transmission génétique. Ces différentes classifications sont encore utilisées car elles sont "pratiques" même si elles ne font consensus.

Il existe des formes atypiques par :

- leur vitesse d'évolution,
- type de photorécepteurs touchés : Il existe des formes inverses type « cone – rod » avec apparition précoce d'une photophobie et d'une baisse d'acuité visuelle. Ces formes s'apparentent aux maculopathies héréditaires. Elles s'en différencient par une évolution vers une atteinte de la rétine périphérique.
- le mode de transmission génétique. Tous les modes existent, y compris le digénisme,

- l'aspect du fond d'œil : Présence de tâches blanches ; Répartition du pigment localisé autour des vaisseaux et donnant un déficit du champ visuel variable ou atteinte sectorielle.
- l'existence d'atteintes extra-oculaires. Celles-ci sont fréquentes et entrent dans de nombreux syndromes : syndrome d'Usher, maladie de Refsum, syndrome de Bassen-Kornzweig, syndrome de Bardet-Biedl et maladie de Batten,

### **Traitement**

Il n'existe actuellement aucun traitement efficace de la RP. Des études tendent à prouver que certains médicaments pourraient avoir un effet bénéfique dans quelques formes de RP. Mais, ces données restent à confirmer. Il faut noter qu'en cas d'œdème maculaire cystoïde, un traitement spécifique doit être proposé. Enfin, une chirurgie de la cataracte peut être proposée si besoin.

Par contre, il faut proposer différentes mesures permettant de réduire l'évolution de la maladie ou d'améliorer la capacité visuelle résiduelle. Ainsi, le port de lunettes bloquant les courtes longueurs d'onde est conseillé à l'extérieur, car les UV sont toxiques pour les cellules rétiniennes. Ces lunettes seraient bénéfiques pour réduire l'évolution de la RP. Des systèmes d'aide optique, éventuellement associée à une rééducation de la basse vision, sont intéressants pour aider les patients.

De nombreux traitements sont actuellement à l'étude :

- La thérapie génique, actuellement testée pour l'amaurose congénitale de Leber, permet de remplacer le gène muté et ainsi de corriger les mutations à l'origine des RP. Cette technique nécessite de développer des vecteurs viraux ou non viraux spécifiques pour chaque gène. C'est pourquoi, le grand nombre de gènes impliqués complique l'utilisation ce type de traitement pour l'ensemble des RP. De plus des stratégies différentes doivent être mise au point en fonction du type de mutation (mutations avec gain ou perte de fonction).
- Les facteurs neurotrophiques sont actuellement à l'étude. Certains d'entre eux induisent une récupération à la fois fonctionnelle et histologique mais au prix de complications actuellement non maîtrisées. D'autres permettent une prévention de la dégénérescence des photorécepteurs dans la RP. Des études complémentaires 'avèrent nécessaires avant de conclure.
- Le développement de vision artificielle fait appel à différents dispositif. L'utilisation d'implants rétiniens permet de rendre directement un certain degré de fonction visuelle aux patient. Ces implants sont constitués de capteurs de type LCD, comme ceux utilisés dans les caméras numériques, qui produisent des stimuli distribués directement aux cellules rétinienne neuro-transmettrices (cellules ganglionnaires). D'autres technologies font appel à une caméra placée dans des lunettes de soleil. Les images collectées par la caméra sont transmises au nerf optique ou transformées en sons (« voir avec le son »).

# Les Maladies Héréditaires de la Vision: Approches Thérapeutiques des Neuropathies Optiques Héréditaires

Guy Lenaers,  
2014.

Le Havre le 07 Octobre

Résumé de la conférence:

La rétine est un tissu neurologique stratifié qui permet de capter et analyser l'information visuelle, avant de la transmettre par l'intermédiaire du nerf optique au cerveau qui interprètera cette information. De très nombreuses pathologies héréditaires peuvent entraîner un déficit visuel, plus ou moins sévère et avec une atteinte du champ visuel parfois très différente.

On observe ainsi fréquemment soit un champ visuel résiduel tubulaire avec préservation de l'acuité visuelle centrale chez les patients qui perdent leur vision périphérique liée aux photorécepteurs de type bâtonnets, ou un champ visuel résiduel périphérique avec préservation d'une vision d'environnement et de mouvement, mais une tache aveugle centrale, chez les patients qui perdent leurs photorécepteurs de type cônes. Ces atteintes ont bien évidemment des répercussions très différentes sur la qualité de vie des patients, affectant leur autonomie d'une manière spécifique.

Chez les patients atteints de Neuropathies Optiques Héréditaires (NOH), c'est essentiellement le champ visuel central qui est affecté, dû à la perte des neurones ganglionnaires *parvo*, particulièrement abondants au centre de la rétine et du nerf optique. Ce sont donc des maladies neuro-dégénératives qui altèrent progressivement la vision des patients, pour lesquelles il n'existe à l'heure actuelle aucune solution thérapeutique.

Mon équipe s'est attachée depuis 10 ans à fournir un diagnostic génétique associé au diagnostic clinique établi par le Pr. C. Hamel au CNRMR neurosensorielles de Montpellier, en utilisant les techniques de séquençage classique de gènes et de génome à haut débit. Ainsi nous avons pu identifier des mutations dans de nouveaux gènes chez les patients dépourvus de diagnostic génétique, et parfaire avec nos collègues neuro-ophtalmologues européens le démembrement génétique des NOH. Comme souligné depuis longtemps, l'ensemble de ces gènes codent pour des protéines mitochondriales, et leurs mutations affectent de ce fait la physiologie de cet organe, dont la fonction principale est de fournir de l'énergie à la cellule.

Nous étudions aussi les mécanismes physiopathologiques responsables de ces maladies, grâce à la constitution d'une collection de fibroblastes de patients, ce qui permet dans un premier temps de caractériser le déficit mitochondrial associé aux mutations dans les gènes incriminés. Nous avons ensuite généré des souris mutantes reproduisant les mutations pathogènes humaines, et caractérisé leur phénotype. A cet effet, nous avons développé un ensemble de techniques qui permettent d'évaluer la vision de ces souris avec les mêmes paramètres et outils que ceux utilisés pour les patients. Nous avons ainsi montré que la souris mutée pour *Opa1*, le gène majeur des NOH, présentait non seulement une altération précoce et chronique du nerf optique, mais encore une surdité neurosensorielle et une neuropathie périphérique.

Sur la base de ce modèle animal, nous avons développé une démarche de thérapie génique utilisant un vecteur de type AAV2 exprimant la version humaine d'*OPA1*, et peaufiné les gestes chirurgicaux indispensables à l'administration de ce vecteur dans le vitré des souris. Nous avons traité trois lots de souris d'âge différent avec des vecteurs thérapeutiques différents, et assuré un suivi longitudinal des paramètres visuels pendant 8 mois pour chaque lot, afin de diagnostiquer un éventuel effet thérapeutique. Puis nous avons sacrifié ces animaux afin d'évaluer quantitativement et qualitativement les cellules ganglionnaires encore présentes dans les rétines traitées et non traitées. Malheureusement, pour l'instant, nous n'avons pas pu mettre en évidence un effet thérapeutique lié à notre démarche. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce résultat négatif, dont l'effet toxique de la surexpression d'*OPA1*, ou la spécificité d'espèce d'*OPA1*.

Pour pallier ces écueils actuels, nous envisageons de construire un nouveau modèle de souris avec une mutation plus sévère d'*Opa1* que l'actuelle, afin d'accélérer le processus dégénératif et ainsi pouvoir plus facilement et plus rapidement caractériser un effet thérapeutique. En parallèle nous

souhaitons développer une approche moléculaire de complémentation génique plus subtile, qui permette d'éviter les effets négatifs d'une surexpression trop importante du gène thérapeutique. L'avenir nous dira si cette nouvelle stratégie est prometteuse pour permettre ultérieurement un transfert clinique vers les patients.

•