L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Rétine : quoi de neuf ?

→ **J.F. GIRMENS**
Praticien Hospitalier,
Hôpital des Quinze-Vingts,
INSRM-DHOS CIC503 et Service
d'Ophtalmologie (Pr Sahel), PARIS.

Au cours de l'année écoulée ont été publiés de nombreux résultats des expérimentations cliniques de thérapeutiques porteuses de beaucoup d'espoir pour les patients atteints de pathologies rétiniennes cécitantes, actuellement dénuées de traitement : thérapie génique, cellules souches, prothèses rétiniennes…

Thérapie génique

Les résultats préliminaires de 3 essais simultanés publiés en 2008 avaient démontré la tolérance et l'efficacité modeste d'une injection sous-rétinienne de virus AAV2 porteur de RPE65 pour le traitement de l'amaurose congénitale de Leber [1-3]. Plus récemment, un quatrième essai retrouvait des résultats préliminaires comparables [4].

Nous disposons maintenant de résultats avec un recul de 3 ans chez 5 cohortes de 3 patients, âgés de 11 à 30 ans [5]. La technique d'injection a été modifiée : au lieu d'une injection sous-rétinienne (un seul site) au cours d'une vitrectomie 23G, les deux dernières cohortes ont reçu le traitement par injection en 2 sites (canule 39G), après vitrectomie 25G. Le volume injecté variait selon les cohortes de 125 µL à 2 fois 225 µL.

Concernant la tolérance, la thérapie génique sous-rétinienne ne semble toujours pas poser de problème d'effet indésirable systémique. Localement, un certain nombre de complications liées à la procédure chirurgicale sont à noter, telles que décollement de rétine persistant (1 patient, réapplication après réintervention), effusion uvéale (1 patient, résolutif sous traitement médical prolongé), hypotension dans la période postopératoire immédiate (4 patients).

Chez tous les patients, une certaine amélioration de la fonction visuelle a pu être mesurée, à divers degrés, en utilisant des tests spécifiques : sensibilité rétinienne grand champ, pupillométrie, champ visuel, test de mobilité, qualité de la fixation, et une amélioration de l'acuité visuelle a même pu être notée chez certains, ce d'autant que la fixation était extrafovéolaire initialement (mais il est alors possible que l'entraînement et les mesures répétées, dans un essai non masqué, puissent expliquer en partie cette amélioration).

Au fur et à mesure, de nouvelles questions émergent, notamment concernant le nombre et la meilleure localisation des injections (faut-il soulever la fovéa ?) ou l'âge auquel il convient d'envisager le traitement (les meilleurs résultats en termes d'acuité visuelle ont été observés chez des patients âgés de 24 à 30 ans).

L'équipe de Bennett et Maguire s'est posé la question de l'intérêt d'injecter le deuxième œil. Ainsi, 3 patients ont reçu une injection dans l'œil controlatéral, de 1,7 à 3,3 ans après la première injection. Après 6 mois, cette réinjection ne pose pas de problème de tolérance, et semble apporter un gain visuel supplémentaire, tant sur des tests spécifiques (sensibilité, mobilité) qu'en IRM fonctionnelle [6].

Parallèlement aux essais sur l'amaurose congénitale de Leber, d'autres pathologies entrent dans le champ de la thérapie génique, avec le début des essais cliniques (selon des modalités comparables) pour la maladie de Stargardt, le syndrome de Usher et la choroïdérémie [7].

Cellules souches

La publication dans le *Lancet* [8] de résultats des premières expérimentations de greffe sous-rétinienne de cellules d'épithélium pigmentaire dérivées de cellules souches embryonnaires a fait grand bruit, y compris jusque dans les médias "grand public". A tel point que de nombreux patients demandent maintenant s'ils peuvent bénéficier de ce type de traitement !

Pourtant, en y regardant de plus près, ces résultats sont très préliminaires. En effet, les essais de phase I actuellement

Rétine

POINTS FORTS

- Thérapie génique : les résultats à moyen terme pour le traitement de l'amaurose congénitale de Leber confirment les résultats préliminaires, et permettent un élargissement à d'autres pathologies : maladie de Stargardt, syndrome d'Usher et choroïdérémie.
- Cellules souches : premiers résultats (très préliminaires) encourageants.
- Prothèse rétinienne : les résultats chez les 30 premiers patients implantés permettent l'obtention du marquage CE.

en cours [9] sont prévus pour inclure 24 patients au total (12 patients atteints de maladie de Stargardt, 12 atteints de DMLA atrophique), avec un suivi d'un an (dont on peut d'ailleurs déjà se demander s'il est suffisant pour être complètement rassuré sur l'innocuité de ce type de traitement, notamment en ce qui concerne le risque de prolifération cellulaire ou de tératome). Or cette publication ne concerne que les deux premiers patients, 4 mois seulement après l'intervention. Si la survie des cellules implantées chez la patiente atteinte de maladie de Stargardt semble réelle, la prise de la greffe est plus incertaine chez la patiente atteinte de DMLA (aucune modification anatomique). Quant à l'amélioration visuelle rapportée (l'efficacité n'est pas l'objet d'un essai de phase I), elle est sujette à caution : chez la patiente atteinte de DMLA, une amélioration comparable a été observée des deux côtés, tandis que l'amélioration visuelle de la patiente atteinte de maladie de Stargardt, uniquement dans l'œil traité, est modeste (5 lettres).

Il convient donc de rester prudent sur l'interprétation de ces résultats, qui n'en sont pas moins une étape importante dans le développement des thérapies cellulaires et régénératrices (démonstration de la faisabilité et tolérance à court terme) : nous sommes encore bien loin d'une application pour nos patients !

De plus, de tels traitements utilisant les cellules souches d'origine embryonnaires ne pourraient être proposés actuellement en France du fait des lois de bioéthique. En l'absence de révision, il faudrait attendre la prochaine étape, à savoir l'utilisation de cellules pluripotentes, d'origine sanguine par exemple [10].

Prothèses rétiniennes

Après là encore certaines annonces spectaculaires, les résultats de l'essai de l'implant prérétinien ARGUS II (60 électrodes) développé par la société californienne *Second Sight* ont été récemment publiés [11]. Ils concernent 30 sujets (âge moyen : 57,5 ans) atteints de rétinopathie pigmentaire, avec une acuité visuelle initiale limitée à une vague perception lumineuse au maximum, et suivis pendant au moins 6 mois (et jusqu'à près de 3 ans).

La tolérance est proche de ce que l'on peut observer avec d'autres types de dispositifs intraoculaires, avec des effets indésirables le plus souvent dus à la procédure chirurgicale plutôt qu'à l'implant lui-même, et diminuant au fur et à mesure de l'avancée de l'essai (courbe d'apprentissage des chirurgiens et modification de l'implant après les 15 premières implantations) : endophtalmies (3 cas, dont 2 survenus dans le même centre chez des patients opérés le même jour), hypotonies et décollements choroïdiens (3 sujets réopérés), décollements de rétine (2 patients).

En utilisant des tests spécifiques (localisation de formes sur écran, détection de mouvements, orientation et déplacements), il ne fait aucun doute que le dispositif fonctionne (amélioration des performances lorsque l'implant est allumé), mais l'intérêt réel pour améliorer la vie quotidienne des patients est peut-être à relativiser, puisque l'acuité visuelle maximale qui a pu être obtenue est de l'ordre de 1/1 260e : en moyenne, les patients passent donc d'une perception vague de la lumière à la perception des mouvements de la main, plus rarement au-delà du décompte des doigts. La publication met aussi l'accent sur la nécessité d'une rééducation longue et régulière pour obtenir ces résultats, reposant sur de nombreuses séances de paramétrage et d'apprentissage : les patients sont capables d'utiliser seuls leur dispositif à domicile au bout de 3 mois environ.

Les travaux doivent donc se poursuivre pour améliorer la résolution des implants avant d'envisager de les proposer à des patients conservant une meilleure vision (dont la situation peut être très améliorée par la rééducation basse-vision, avec une acuité visuelle au-delà des 1/1 000e espérés avec la génération actuelle d'implants).

Maintenant que le dispositif a obtenu son marquage CE, un premier patient a pu être implanté "commercialement" en Italie, mais la question qui persiste est celle de la prise en charge d'un tel dispositif, dont le coût avoisine les 100 000 euros…

Bibliographie

1. Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS *et al.* Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 2 231-2 239.
2. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA *et al.* Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 2 240-2 248.

3. Hauswirth WW, Aleman TS, Kaushal S *et al.* Treatment of Leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector : short-term results of a phase I trial. *Hum Gene Ther*, 2008 ; 19 : 979-990.
4. Banin E, Bandah-Rozenfeld D, Obolensky A *et al.* Molecular anthropology meets genetic medicine to treat blindness in the North African Jewish population : human gene therapy initiated in Israel. *Hum Gene Ther*, 2010 ; 21 : 1749-1757.
5. Jacobson SG, Cideciyan AV, Ratnakaram R *et al.* Gene therapy for leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations : safety and efficacy in 15 children and adults followed up to 3 years. *Arch Ophthalmol*, 2012 ; 130 : 9-24. Epub 2011 Sep 12.
6. Bennett J, Ashtari M, Wellman J *et al.* AAV2 gene therapy readministration in three adults with congenital blindness. *Sci Transl Med*, 2012 ; 4 : 120ra15.
7. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01367444, http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01505062, http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01461213.
8. Schwartz SD, Hubschman JP, Heilwell G *et al.* Embryonic stem cell trials for macular degeneration : a preliminary report. *Lancet*, 2012 ; 379 : 713-720. Epub 2012 Jan 24.
9. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01469832, http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01345006
10. Phillips MJ, Wallace KA, Dickerson SJ *et al.* Blood-derived human IPS cells generate optic vesicle-like structures with the capacity to form retinal laminae and develop synapses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012 Mar 12. [Epub ahead of print].
11. Humayun MS, Dorn JD, da Cruz L *et al.* Interim Results from the International Trial of Second Sight's Visual Prosthesis. *Ophthalmology*. 2012 Jan 11. [Epub ahead of print].

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.