

Qui peut bénéficier de la thérapie génique et comment ?

RÉSUMÉ : La thérapie génique a prouvé son intérêt en ophtalmologie suite à l'AMM du voretigène néparvovec pour les patients atteints d'une amaurose congénitale de Leber liée à une mutation du gène *RPE65*. Mais d'autres mutations génétiques sont actuellement ciblées par cette approche thérapeutique dans le cadre d'essais cliniques de phase I, II ou III conduits à travers la planète. Au vu de ces avancées, il n'est désormais plus possible de ne pas envisager une recherche de mutation génétique pour tout patient porteur de dystrophie rétinienne. Cette recherche doit en effet permettre de formuler des conseils génétiques pour le patient et sa descendance mais aussi de proposer dès aujourd'hui un traitement validé (ou un essai clinique) ou demain d'autres traitements validés, et ce le plus tôt possible au cours du processus dégénératif rétinien.

→ M. WEBER

Service d'Ophtalmologie, CHU de NANTES.

Si l'on considère que les stratégies s'adressant à l'ARN sont une thérapie génique (TG) à part entière, une très grande partie de la population mondiale y a été exposée *via* la vaccination par vaccin à ARN durant la pandémie de Covid-19.

Avant de détailler quelles sont les personnes susceptibles d'en tirer profit pour des affections ophtalmologiques, revenons sur quelques notions générales à propos de la thérapie génique :

- La thérapie génique consiste à transférer ou modifier du matériel génétique dans des cellules d'un individu porteur d'une maladie génétique ou non génétique.

- Le concept de thérapie génique date de 1947, il a été élaboré par le généticien Clyde Keeler mais a réellement

été démontré par le prix Nobel Joshua Lederberg en 1963.

- Il a fallu attendre 1990 pour qu'un premier essai clinique humain non ophtalmologique voie le jour ; les premiers essais cliniques en ophtalmologie ont démarré en 2006.

- Deux approches peuvent être envisagées, ayant pour cible soit l'ADN (thérapie de supplémentation, édition génétique par endonucléase CRISPR/Cas9, thérapie pharmacologique, optogénétique), soit l'ARN (édition génétique par oligonucléotide antisens).

- Les stratégies à ADN sont efficaces pendant plusieurs années, à la différence des stratégies à ARN dont l'efficacité est transitoire, nécessitant d'être répétées tous les 3 à 6 mois (ce que nous avons pu constater pour les vaccins à ARN contre la Covid-19).

- Les modes de délivrance sont soit :
 - des vecteurs viraux, avec en particulier les virus AAV (*adeno-associated-viruses*)

qui vont permettre de transduire le gène d'intérêt dans le tissu cible ;

- des vecteurs non viraux (nanoparticules, cellules souches mésenchymateuses) ;

- des moyens physiques (électroporation, iontophorèse, sonoporation, lasers, magnétofection, hydroporation, micro-injection).

- Les modes d'administration pour une application ophtalmologique du segment postérieur se font par injection intravitréenne, injection sous-rétinienne et voie supra-choroïdienne.

- Les différentes stratégies de thérapie génique sont :

- la TG de supplémentation visant à apporter un gène déficient ;

- la TG d'inactivation visant à réprimer l'expression d'un gène à l'origine de la sécrétion d'une protéine toxique ;

- l'édition génétique consistant à couper des séquences d'ADN ou d'ARN et à éventuellement les remplacer ;

- la TG pharmacologique dans laquelle c'est l'œil qui fabrique son traitement ;

– l’optogénétique dans laquelle un optogène, exprimé au niveau des cellules ganglionnaires, va transformer la lumière en activité électrique.

Qui peut bénéficier de la thérapie génique ?

Nous n’aborderons ici que les thérapies géniques utilisées pour les pathologies rétinienne :

>>> Les patients atteints d’amaurose congénitale de Leber ou de rétinopathies pigmentaires (RP) sévères précoces en lien avec une **mutation du gène RPE65** peuvent dès à présent bénéficier de la thérapie génique avec un produit disposant d’une autorisation de mise sur le marché (AMM) et d’un remboursement. Le voretigène néparavec dispose en effet d’une AMM européenne depuis 2018 et est intégralement remboursé en France (290 000 € par œil actuellement). Cette thérapie génique de supplémentation a prouvé son efficacité dans une étude de phase III [1]. Les données de vraie vie, notamment françaises, confirment l’intérêt du traitement avec une très nette amélioration de la vision en basse luminosité et de la sensibilité rétinienne, facilitant entre autres les déplacements des patients, et ce à partir d’une quinzaine de jours après le traitement.

Les patients peuvent être traités dès les premières années de vie ou plus tard dès lors qu’il reste suffisamment de cellules rétinienne viables. En général, les deux yeux sont traités à 1 ou 2 semaines d’intervalle afin de minimiser le risque de réponse immunitaire au cours d’un traitement bilatéral différé de plusieurs semaines. Le traitement est basé sur un vecteur viral, l’AAV2, qui va transporter le gène *RPE65*. Il est administré lors d’une procédure chirurgicale après vitrectomie sous la forme d’une injection sous-rétinienne de 300 µL du produit thérapeutique ciblant la région maculaire. Nous avons suffisamment de recul aujourd’hui pour affirmer que le béné-

fique fonctionnel demeure au moins 5 ans après le traitement. Notons qu’environ 10 % des patients peuvent développer une atrophie rétinienne périmaculaire temporaire, laquelle ne compromet néanmoins pas le bénéfice fonctionnel [2].

>>> La thérapie génique est aussi employée pour d’autres dystrophies dans le cadre d’essais cliniques de thérapie génique de supplémentation (à ADN) réalisés dans différents centres ophtalmologiques de la planète (nous ne citerons que les centres européens) :

- **Choroïdérémie** (gène *REP1*) : on recense plusieurs essais de phase I/II, II (Oxford, London, Tübingen pour les centres européens), avec cependant des frustrations suite à l’échec de l’étude de phase III STAR (timrepigene emparavec) qui n’a pas atteint le critère de jugement principal, à savoir une amélioration de l’acuité visuelle de 15 lettres. Ce critère de jugement principal était sans doute trop ambitieux, mais pour autant il ne remet pas en cause cette approche thérapeutique.

- **RPGR dans le cadre des rétinopathies pigmentaires liées à l’X** : plusieurs essais sont menés, principalement aux États-Unis mais aussi à Londres et vraisemblablement bientôt en France (Quinze-Vingts à Paris, CHU de Strasbourg), déjà en phase III. L’étude de phase II/III XIRIUS avec le cotoretigène toliparavec a également failli par rapport au critère de jugement principal, néanmoins une tendance positive a été retrouvée pour plusieurs critères de jugement secondaires préséparés.

- **Achromatopsie** (mutations des gènes *CNGB3*, *CNGA3*), **rétinischisis lié à l’X** (mutation du gène *RS1*), **mutation du gène *PDE6β*** : des essais cliniques de phase I/II sont en cours.

>>> Les dystrophies rétinienne peuvent également bénéficier de la thérapie génique d’essais de phase I/II de thérapie génique de “*gene editing*” par oligonucléotides antisens (stratégies ARN).

Il s’agit de :

- la maladie de **Usher de type 2** ;
- la rétinopathie pigmentaire autosomique dominante liée à une **mutation du gène de la rhodopsine** ;
- l’amaurose congénitale de Leber (ACL) en lien avec une **mutation du gène *CEP290***. Une étude de phase II/III avec du sepfarsen (oligonucléotide antisens injecté dans le vitré) n’a pas atteint son critère de jugement principal (amélioration de l’acuité visuelle par rapport à un groupe contrôle). Néanmoins, en réajustant avec des critères au moment de l’inclusion, un bénéfice est retrouvé comme l’avait montré l’étude de phase I/II. Cela souligne la difficulté de confirmer les différences – pour cet essai mais plus généralement pour les différents essais cliniques de thérapie génique au cours des dystrophies rétinienne – étant donné la grande variabilité des atteintes rétinienne et le faible nombre de patients traités.

>>> Enfin, les patients ayant perdu toute vision suite à une dystrophie rétinienne évoluée peuvent éventuellement bénéficier d’un essai clinique d’optogénétique actuellement conduit à l’hôpital des Quinze-Vingts à Paris.

Comment en faire bénéficier les patients ?

Il est possible de génotyper tout porteur de dystrophie rétinienne, et ce quels que soient son âge et l’ancienneté de l’atteinte (+++). Les intérêts du diagnostic génétique sont multiples :

- meilleure compréhension de la maladie et de son pronostic ;
- meilleur suivi du patient ;
- orientation vers un éventuel traitement (avec AMM ou essai clinique) ;
- conseil génétique pour la famille et la descendance.

Pour cela, on peut :

>>> soit adresser les patients RP à des centres de compétences ou de référence

POINTS FORTS

- La thérapie génique a déjà fait la preuve de son intérêt dans les dystrophies rétinienne liées à une mutation *RPE65*.
- D'autres mutations génétiques font l'objet de dizaines d'essais cliniques.
- Tout patient porteur d'une dystrophie rétinienne doit bénéficier d'une recherche génétique.
- Cela peut se faire par l'intermédiaire de centres de référence ou de compétences de ces pathologies ou d'ophtalmologistes en lien avec des services de génétique médicale.
- La recherche de mutations génétiques est aujourd'hui mieux organisée et permet, entre autres, de rechercher une mutation parmi un panel de 290 gènes responsables de dystrophies rétinienne.
- Cela nous permettra à l'avenir d'avoir des mutations identifiées pour ne pas retarder la mise en place d'un traitement une fois celui-ci validé.

pour phénotypage et génotypage. La **figure 1** présente la carte actuelle des centres de référence et de compétences pour les dystrophies rétinienne.



Fig. 1 : Carte des centres de référence et de compétences en France pour les dystrophies rétinienne. <https://www.sensgene.com>

>>> soit, à défaut de proximité ou de disponibilité de ces centres de compétences ou de référence, adresser les patients à des spécialistes de la rétine, le plus souvent hospitalo-universitaires, en vue d'une consultation de génétique médicale.

Ces consultations déboucheront sur la recherche d'un panel de gènes qui aujourd'hui concerne pas moins de 290 gènes responsables de dystrophies rétinienne. L'interprétation des résultats sera faite en tenant compte de la compatibilité des mutations retrouvées par rapport au phénotype de la dystrophie rétinienne et du degré de pathogénicité de cette (ou ces) mutation(s).

Le plan France génomique 2025 est en train de mettre en place des réunions multidisciplinaires réunissant des spécialistes ophtalmologistes des dystrophies rétinienne, des biologistes et des généticiens afin de valider la responsabilité des mutations retrouvées dans l'affection ou de pousser plus avant d'autres analyses génétiques.

Les sites internet <https://www.orpha.net> et <https://clinicaltrials.gov> permettent de retrouver d'éventuels essais cliniques en cours dans le monde entier en lien avec une dystrophie rétinienne ou une mutation génétique.

Nous n'avons pas abordé dans cet article les maladies rétinienne acquises, qui bénéficient également d'essais cliniques de thérapie génique: RGX314 ou ADVM-22 pour la DMLA humide, la rétinopathie diabétique et l'œdème maculaire diabétique, et GT005 (facteur CFI) ou sCD59 (anti-complexe d'attaque membranaire) pour la DMLA atrophique.

BIBLIOGRAPHIE

1. RUSSEL S, BENNETT J, WELLMAN JA *et al.* Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;390:849-860.
2. GANGE WS, SISK RA, BESIRLI CG *et al.* Perifoveal Chorioretinal Atrophy after Subretinal Voretigene Neparvovec-rzyl for RPE65-Mediated Leber Congenital Amaurosis. *Ophthalmol Retina*, 2022; 6:58-64.



M. WEBER
Service d'Ophtalmologie,
CHU de NANTES.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêt suivants: consultant pour AbbVie, Coave Therapeutics, Janssen, Novartis, Théa.