*01 OCT 09. Présentation du Dr Webster à Northampton (UK) le 18 avril 09 au congrès Bardet-Biedl. Traduction par F.Lestel, sous réserve d’éventuelles erreurs, car la traduction n’a pas pu être vérifiée auprès de l’auteur.*

**Rétinite Pigmentaire et traitements en développement**

***Dr Andrew Webster***

Ophtalmologue au Moorfields Eye Hospital, Londres et conférencier au UCL Institute of Ophthalmology.

"Je suis un ophtalmologue et je travaille au Moorfields Eye Hospital; je m’intéresse spécialement aux pathologies rétiniennes et à la génétique. Je vois beaucoup de patients à problèmes rétiniens et j’ai un petit labo qui regarde la génétique des patients et de leur famille. Bien qu’on m’ait demandé de parler des traitements, je veux commencer par expliquer certains termes que nous utilisons pour décrire les problèmes oculaires qu’ont les gens affectés Bardet-Biedl. Ces termes sont souvent compliqués mais, si je démystifie certains de ces termes, vous les trouverez très directs.

Je vais d’abord parler des dystrophies rétiniennes puis en venir aux traitements pour les gens ayant des problèmes rétiniens. La rétine est la couche photo-sensible intelligente de l’œil. Les photorécepteurs sont un paquet de cellules de la rétine qui font l’important travail d’absorber la lumière et de la transformer en énergie électrique. Chez tous les vertébrés, y compris les poissons-zèbres dont Phil a parlé, il y a deux types fondamentaux de photorécepteurs. Ce qui nous permet de voir dans différentes conditions de luminosité. Pour pouvoir voir en lumière tamisée, il vous faut des cellules très spécialisées qu’on appelle les bâtonnets photorécepteurs, qui peuvent capter même un photon unique. Un signal énergisant de lumière peut être capté par une de ces cellules, donc elles doivent être spécialisées. Elles sont entièrement enrobées de protéines qui peuvent absorber cette lumière, et capturer tout rayon lumineux qui y arrive. Elles sont aussi connectées de telle sorte qu’il y a une convergence des cellules photoréceptrices vers les cellules voisines de la rétine qu’on appelle les cellules bipolaires, c’est à dire que tout petit signal sera amplifié et aura un effet réel sur la rétine.

Le second type est le cône photorécepteur, qui ne capte pas autant de lumière et a besoin de beaucoup de photons pour fonctionner, et ils sont câblés de façon très précise, car il y a une bijection entre ces cellules cônes et le reste des cellules de signaux dans la rétine. Ils voient les détails, ils voient les couleurs, et ils voient les lumières brillantes. Très souvent, dans les dystrophies rétiniennes, particulièrement la Rétinite Pigmentaire, ce sont les bâtonnets qui sont affectés en premier donc les gens vont avoir tendance à avoir des problèmes de vision nocturne. Ils peuvent aussi avoir des problèmes avec le champ périphérique car la majorité des bâtonnets photorécepteurs sont dans la partie antérieure de la rétine, qui voit vers l’extérieur of de notre champ de vision. Cependant, il y a d’autres pathologies qui affectent les cônes, et le type de problèmes visuels que les gens ont, sont assez différents. Ils voient assez bien dans l’obscurité mais ils sont généralement gênés par la lumière vive. Ils trouvent la lumière vive désagréable ou douloureuse ou ils ne peuvent pas voir non plus en lumière intense. Ils perdent la capacité de vision précise, donc très souvent ils ne peuvent pas lire non plus ou ils ne peuvent reconnaître les visages, etc. Toutes les tâches requérant une vision fine sont difficiles et discriminer les couleurs est difficile. Tout cela est un problème de cône. Dans certaines de ces pathologies rétiniennes, une seule des deux choses peut arriver, et il y a un groupe de problèmes nommés problèmes non évolutifs, pour lesquels il y a un problème avec la rétine mais cela n’évolue pas; donc les gens ont une cécité nocturne pendant toute leur vie mais les cellules cônes continuent à fonctionner. A l’opposé ont trouve les gens qui ne voient pas les couleurs, ça s’appelle l’achromatopsie : les gens ne peuvent voir avec précision, ils ne peuvent discriminer les couleurs, ils n’aiment pas les lumières intenses mais ils excellent dans l’obscurité. Ils doivent s’habituer au fait qu’ils n’ont pas de vision des détails mais ils s’en accommodent. Malheureusement, dans la Rétinite Pigmentaire et dans la dystrophie rétinienne du Bardet­-Biedl Syndrome, l’évolution est progressive. Cela empire très graduellement tout au long de la vie de la personne, et cela affecte à la fois les bâtonnets et les cônes, de telle sorte qu’ils auront à la fois des difficultés liées aux bâtonnets (vision nocturne et périphérique) et aux cônes, qui voient les détails.

J’ai mentionné les photorécepteurs, qui sont des cellules importantes; cependant il y a un autre type de cellule, la cellule de l'épithélium pigmentaire de la rétine. Cette cellule maintient les photorécepteurs et est responsable de leur bonne marche. La raison pour laquelle j’ai mentionné cette cellule est que la thérapie génique, jusqu’à présent, est orientée vers les problèmes de cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR). Dans le Bardet-Biedl Syndrome, cependant, ce sont toujours les photorécepteurs qui sont affectés et c’est d’abord une perturbation des cils. Il n’est pas a priori évident de comprendre le rôle des cils dans la rétine. Certains d’entre eux sont flottants et d’autres pas, cependant, les cils sont extrêmement importants car tous les photorécepteurs sont dérivés d’un cil spécialisé.

Les photorécepteurs ont deux morceaux : un segment extérieur et un segment intérieur. Le segment intérieur possède toute la machinerie commune à la majorité des cellules du corps. Il a le noyau et les mitochondries, qui créent l’énergie, et toutes les autres structures de traitement. C’est le segment extérieur qui est le morceau spécialisé qui voit la lumière et la transforme en signal électrique. Sur les segments extérieurs des bâtonnets et cônes, des protéines spécialisées doivent être assemblées pour assurer ce rôle. Les segments extérieurs sont entièrement faits à partir d’un cil spécialisé, ainsi toute ciliopathie peut abîmer les photorécepteurs, car ils ont l’équipement spécialisé qu’ont tous les cils. Ceci explique pourquoi les douze ou plus protéines qu’on a découvertes à ce jour comme causant le Bardet-Biedl Syndrome ont aussi un effet sur la rétine. Elles affectent les photorécepteurs.

Si un membre d’une famille a besoin de savoir si il est susceptible de développer une Rétinite Pigmentaire qui a affecté d’autres membres de la famille, faire un ERG au début de l’adolescence ou après permet de confirmer ou d’exclure complètement ce risque.

Où en sommes nous des traitements ? Je vais parler des deux principaux développements des traitements, la thérapie génique et les implants rétiniens.

**La thérapie génique** consiste à remplacer un gène vital manquant, cependant certains patients sont affectés par une RP cataloguée comme dominante pour laquelle le gène est présent, mais produit une protéine à effet toxique. C’est difficile à traiter car cela ne sert à rien de remplacer le gène, il faut annihiler le gène qui code la protéine toxique. Le Bardet-Biedl Syndrome, cependant, est une maladie récessive, ce qui veut dire que le gène ne fonctionne pas donc il suffit de le remplacer. Très souvent nous ne pouvons traiter les gens ayant des maladies rétiniennes. La plupart des pathologies rétiniennes que je vois sont comme une voiture accidentée où tout est hors service, ce qui rend le traitement difficile.

Avec les dystrophies rétiniennes, dans chaque famille, ce qui inclut aussi les familles Bardet-Biedl, c’est juste un composant qui est défectueux, alors c’est plus simple. Nous savons quel est le gène et on peut s’atteler à le remplacer. De plus l’œil est particulièrement adapté à la thérapie génique car aussi bien l’œil que la rétine sont accessibles. Comme j’ai dit, on peut la voir à travers la pupille dilatée, on peut la prendre en photo, et on peut y accéder par une aiguille. De plus, les cellules de la rétine sont stationnaires. Vous êtes nés avec vos photorécepteurs, vos cellules de l’épithélium pigmentaire et toutes les autres cellules de la rétine, et elles y restent pour le restant de votre vie, ce qui est à la fois bon et mauvais. Mauvais, car c’est difficile de les récupérer si vous les perdez, mais bon, car si on peut faire pénétrer le gène dans la cellule, il y a de bonnes chances qu’il y reste. Dans la Fibrose Cystique (mucoviscidose), une maladie génétique commune qui affecte l’épithélium pulmonaire et autres organes, ces cellules sont continuellement remplacées, donc la thérapie génique est compliquée car vous devez essayer de faire rentrer le gène dans les cellules qui produisent les nouvelles cellules en permanence, mais nous n’avons pas ce problème dans la rétine. C’est juste une couche de cellules, et elles y sont pour toute la vie de la personne, il suffit juste d’y faire rentrer le gène.

Beaucoup de pathologies que nous voyons à la clinique ont des modèles animaux. Pour les pathologies affectant les cellules pigmentaires ou les photorécepteurs, nous pouvons utiliser des méthodes pour faire rentrer le gène dans les cellules qui en ont besoin pour que le gène puisse produire la protéine qui manque. Le procédé qui a plus réussi est de se servir d’un virus qui a la propension à infecter les cellules, en supprimant la partie pathogène du virus, et en y mettant le gène qui manque. Ceci a été fait sur plusieurs modèles animaux et on a montré qu’on peut le faire aussi bien avec les cellules pigmentaires qu’avec les photorécepteurs. Les photorécepteurs sont plus difficiles car il y a ce segment extérieur qui absorbe toute la lumière. On veut faire rentrer ce virus dans le segment intérieur, qui est là où il y a la majorité des processus cellulaires. Cet obstacle particulier a été surmonté ce qui est très bien.

A ce jour il y a eu trois essais sur des humains, un à Londres et deux aux Etats Unis, et il concerne le gène RPE65 d’une maladie récessive (1). Cette forme très rare de Rétinite Pigmentaire, plus rare que le Bardet-Biedl Syndrome, affecte les enfants. A cause de sa rareté, nous nous battons pour trouver des familles à traiter, mais les résultats ont été jusqu’à présent encourageants. Le RPE65 est un problème du gène dont ont besoin les cellules pigmentaires, ce qui rend les choses plus faciles pour nous, car c’est plus facile de faire rentrer le gène dans les cellules pigmentaires. A ce jour, 4 ou 5 patients ont été traités à Londres et au moins six patients aux USA, probablement plus maintenant. Le souci principal au début de tous ces essais est la sécurité. Le gène que nous introduisons fabrique une protéine que le corps n’a jamais vu avant, donc le souci principal est : va-t-il y avoir une réaction immunitaire à cette protéine? A ce jour il semble que cela ne soit pas du tout un problème majeur, et c’est une bonne chose. Il ne semble pas qu’il y ait d’autres effets toxiques, ce qui est bien aussi, et parmi les neuf patients publiés à ce jour, pour sept d’entre eux il y a eu des preuves d’amélioration de leur vue.

Un des principaux buts de la thérapie génique est de bloquer les dégradations progressives. C’est encourageant de voir que dans les essais, au moins sept sur neuf ont eu une amélioration de leur vision. J’espère que pendant ma vie professionnelle, ce pourra s’appliquer à d’autres pathologies récessives, y compris le Bardet-Biedl Syndrome. C’est une pathologie photoréceptive, c’est récessif, et cela pourra faire l’objet de la thérapie génique dans le futur. Cependant, ces choses avancent lentement et nous sommes incapables de prédire exactement quand la thérapie génique sera disponible pour les autres dystrophies rétiniennes.

(1) NDT : Il s’agit de l’Amaurose Congénitale de Leber (LCA).

**Les implants** **rétiniens** ont été appelés “l’œil bionique”, car les media essaient de leur donner une appellation plus intéressante qu’elle n’est. Ces implants sont des réseaux d’électrodes placées dans le fond d’œil. Une chirurgie précautionneuse permet de retirer la gélatine du fond de l’œil, c’est le corps vitreux, et on y insère un petit implant qui ne fait pas plus d’un centimètre et demi dans son plus grand diamètre et contient soixante électrodes, et on le plaque sur la rétine. Cet implant a besoin de deux choses pour fonctionner. Il lui faut de l’électricité et de l’information numérique. On y arrive un peu comme pour votre brosse à dent électrique. La brosse à dent électrique sans fil se pose sur le support qui la charge sans aucune connexion entre la brosse à dent et le chargeur. Cela est obtenu par deux bobines qui créent un champ magnétique, ce qui est une façon astucieuse de charger quelque chose électriquement sans connexion. Donc il y a une bobine sur le coin de l’œil et il y a une bobine sur les lunettes de la personne. Un microprocesseur reçoit un signal d’une caméra sur la paire de lunettes, et envoie l’information à l’implant à l’intérieur de l’œil tout en chargeant et alimentant le dispositif.

Le but de cela est d’essayer de représenter ce que la camera voit par stimulation de la rétine, de telle sorte que les gens aient une idée de ce que le monde contient. Il y a deux sociétés qui sont en train de les produire actuellement et sont en pointe de la technologie. Une des sociétés s’appelle “Second Sight”, elle est basée en Californie, et l’autre s’appelle IMI, Intelligent Medical Implants, et est basée à Hambourg en Allemagne. Toutes deux font des essais internationaux et nous y participons à Moorfields. Second Sight est plutôt plus avancé. Ils ont à ce jour opéré plus de patients. Les essais initiaux sont seulement pour les patients sans vision. Le but est de démarrer avec une personne ayant un très faible taux de vision pour essayer de le faire voir quelque chose. Si la technologie s’améliore, cela pourra être rendu disponible pour les gens ayant un peu de vision rémanente. A ce jour, quatre patients ont été opérés et trois ont été suivis de très près. Les détails n’ont pas été publiés, mais sont positifs. Au moins deux parmi les trois trouvent que l’expérience est bien meilleure en mettant les lunettes. Ils peuvent voir des choses très basiques, par exemple les coins des portes et fenêtres, et si il y a un bon contraste, les lignes sur le sol. Un patient peut même trier différentes chaussettes colorées, ce qui est fantastique. C’est une technologie très basique, mais elle va s’améliorer. Cette thérapie a l’air très prometteuse pour les gens à très basse vision, cependant il y a une limite à ça. La limite est que l’implant stimule tout un groupe de cellules sur la rétine intérieure appelées les cellules ganglionnaires et les cellules bipolaires qui ne réagissent pas normalement à la lumière, donc il y a une limite pour le degré de discrimination que les gens pourront avoir. Vous ne pouvez y installer qu’un certain nombre d’électrodes sans faire de dégâts à la rétine, à cause de la quantité d’énergie électrique qu’il faut fournir, donc il y a des limites absolues; cependant cela a l’air prometteur.

Il se passe deux choses principales. Il y a un autre essai qu’on appelle essai de facteurs de croissance, dont nous allons obtenir rapidement les résultats. C’est un type différent d’implant rétinien qui va dans l’œil et contient des cellules qui produisent une molécule appelée facteur de croissance. Cette molécule particulière qui a été favorisée pour ce travail est appelée CNTF (Cilial Neurotrophic Factor) et le but est d’essayer de retarder le processus qui fait mourir les cellules de la rétine. Il est intéressant de noter que pour certaines formes de Rétinite Pigmentaire, nous savons que les seules cellules qui sont compromises par l’unique gène déficient que les patients ont, sont les bâtonnets photorécepteurs. Les cônes vont bien mais ils continuent quand même de mourir. Il y a un effet spectateur qui fait que si un cône est situé à côté d’un bâtonnet en train de mourir, alors il souffre aussi, donc le but de cette sorte d’approche est d’essayer d’empêcher ces cellules de mourir, et les facteurs de croissance sont un jeu de molécules qui peuvent y arriver. Ceci a déjà été testé sur des animaux, il y a une petite étude pilote en cours aux Etats Unis sur des patients très sévèrement affectés pour voir si cette approche a de l’effet. Ce sera intéressant à voir.

**Questions :**

**Finalement, les gens me demandent toujours au sujet des cellules souches** car cela est paru tellement souvent dans les journaux. Je pense qu’on en a un peu trop parlé dans les journaux car il reste encore beaucoup de travail à accomplir, du moins dans l’œil, pour que ça marche. Il y a beaucoup d’activités dans les laboratoires sur les animaux pour essayer de trouver des façons de remplacer les cellules qui sont mortes dans la rétine et dans les autres organes, mais ça risque de prendre du temps. Dans la rétine, nous aurions à remplacer les cellules pigmentaires de même que les photorécepteurs, connecter les photorécepteurs aux cellules qui sont déjà là, et développer toutes les protéines très spécialisées qui sont nécessaires pour que les photorécepteurs marchent. C’est un grand travail préliminaire qui a déjà été fait mais il reste du chemin à parcourir, je pense, et au delà des facteurs de croissance, des implants, et de la thérapie génique.

**Quel est le moment idéal pour faire une thérapie génique?**

"Dans tous les organismes, toute cible, pour que la thérapie génique puisse marcher, les cellules dans lesquelles vous voulez implanter le gène doivent être présentes. Si elles sont toutes mortes, la thérapie génique ne marchera pas. Très souvent, dans les Rétinites Pigmentaires, les cellules commencent par ne plus marcher et les segments extérieurs du photorécepteur ont pu disparaître, mais il peut rester le noyau. Chez les animaux, il y a une période pendant laquelle les cellules ne marchent plus mais elles sont toujours présentes anatomiquement. La raison pour laquelle le RPE65 a été pris comme première cible est qu’il y avait déjà un retour d’expérience de plusieurs années sur ces modèles animaux et, de même que pour les humains, les photorécepteurs restent vivants dans la rétine mais ils ne fonctionnent plus. La raison pour laquelle ils ne fonctionnent plus est qu’ils ne peuvent régénérer la molécule importante de en fait change de forme à la lumière, que l’on appelle la vitamine A rétinienne. C’est pourquoi on l’a pris comme première cible. Si cela ne marche pas pour cette maladie, alors on serait bien gênés car cela ne marcherait pas non plus pour des maladies plus difficiles. La thérapie génique ne sera utile aux gens qu’avant que toutes les cellules aient été perdues et probablement avant que la vision ait été perdue. C’est un traitement préventif qui ne sera utile que tant que les cellules sont disponibles pour recevoir le gène. Cette “fenêtre de tir” pourra varier selon le type de maladie."

**Est ce que les frères et sœurs de personnes affectées par le syndrome doivent être automatiquement testées pour voir si ils peuvent avoir une rétinite pigmentaire?**

"Si jamais il y a un doute pour des frères et sœurs, alors un ERG pourra nous donner la réponse. Certaines personnes veulent qu’on fasse un ERG très tôt, mais on a tendance à ne pas le faire car ce n’est pas sensible pour un enfant trop jeune, donc une personne pourrait développer la maladie plus tard sans qu’on le détecte par un ERG trop prématuré. Je parle en fait de quinze à seize ans. Deuxièmement, les données ne sont pas très nettes quand nous faisons un ERG d’un jeune enfant. On peut poser des questions très basiques sur le fait qu’un enfant puisse être non voyant, mais détecter les signes avant-coureurs d’une maladie est plus difficile. Parfois cela se passe mal et nous interprétons mal l’ ERG qui est un peu bruité, et labellisons l’enfant comme ayant une propension à avoir un problème rétinien. C’est pourquoi nous avons tendance à le reporter, mais il est utile de le faire pour les frères et sœurs pour lesquels il y a un doute qu’ils pourraient être atteints."