



HAL
open science

MALADIES GÉNÉTIQUES OCULAIRES

Christian Christian P.

► **To cite this version:**

Christian Christian P.. MALADIES GÉNÉTIQUES OCULAIRES. Revue du Praticien (La), 2015, 4, pp.467-70. hal-01986350

HAL Id: hal-01986350

<https://hal.science/hal-01986350>

Submitted on 18 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MALADIES GÉNÉTIQUES OCULAIRES

Au moins 10 % de toutes les maladies génétiques mendéliennes ont une composante oculaire. D'immenses progrès ont été faits depuis trois décennies dans la connaissance des gènes en cause, lesquels suscitent une recherche physiopathologique et thérapeutique très active.

Christian P. Hamel

Inserm U1051, Institut des neurosciences de Montpellier, hôpital Saint-Éloi, 34091 Montpellier Cedex 5, France.
christian.hamel@inserm.fr

Glaucome, cataracte héréditaire et dystrophies de cornée sont des maladies accessibles à des traitements, souvent chirurgicaux. Mais les maladies de la rétine (dystrophies rétiniennes héréditaires) et du nerf optique (neuropathies optiques héréditaires) mènent souvent à une cécité irréversible. Elles font actuellement l'objet de multiples essais thérapeutiques qui devraient aboutir dans les prochaines années aux premières autorisations de mise sur le marché pour de nouveaux médicaments.

Plusieurs centaines de gènes impliqués

Les dystrophies rétiniennes héréditaires sont dues à la mort cellulaire des photorécepteurs, dont la forme la plus commune est la rétinite pigmentaire qui affecte au début de l'évolution la périphérie du champ visuel, gênant les patients dans leurs déplacements tandis que leur capacité de lecture reste longtemps conservée. À l'inverse, les maculopathies héréditaires dont le chef de file est la maladie de Stargardt sont responsables d'une chute de l'acuité visuelle à l'adolescence, avec un champ visuel périphérique conservé. La perte des photorécepteurs, en général progressive, s'accompagne d'une mobilisation des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien qui se traduit par les dépôts

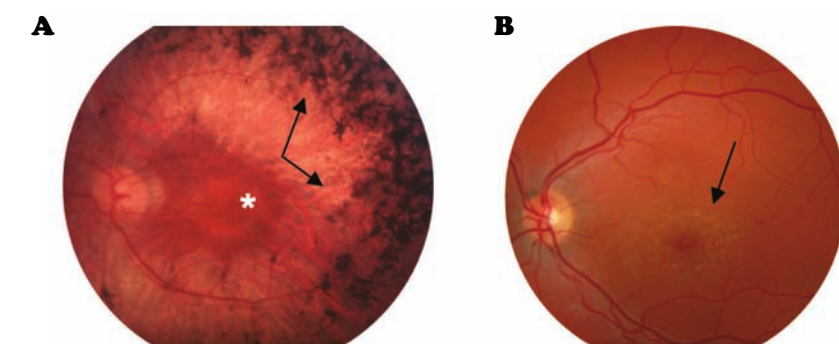


FIGURE 1 Fond d'œil gauche de patients ayant une dystrophie rétinienne héréditaire. **A)** Rétinite pigmentaire : les dépôts pigmentaires (flèches) sont situés en périphérie de la rétine alors que la région maculaire (étoile) est relativement préservée. **B)** Maladie de Stargardt : stade de début montrant la lésion maculaire avec les lésions flavimaculées jaunâtres (flèche).

pigmentaires caractéristiques observables au fond d'œil (fig. 1). La bilatéralité de l'atteinte rétinienne, sa symétrie, sa lente progression sans cause apparente, en particulier toxique, inflammatoire et infectieuse, et éventuellement certaines caractéristiques phénotypiques sont les autres éléments du diagnostic. La recherche d'antécédents familiaux est évidemment décisive pour le diagnostic de maladie génétique lorsqu'elle est positive, mais les cas isolés qui sont l'apanage des formes récessives autosomiques sont fréquents. Les cas de dégénérescence très sévères et précoces correspondent à l'amaurose congénitale de Leber. D'autres formes sont peu évolutives car la mort cellulaire

est modérée. Le déficit visuel est alors principalement secondaire à une dysfonction cellulaire. C'est le cas de l'achromatopsie congénitale où les photorécepteurs cônes ne sont pas fonctionnels, entraînant un nystagmus et une acuité visuelle basse congénitale, et des héméralopies essentielles où l'adaptation à l'obscurité est médiocre, voire inexistante.

Les neuropathies optiques héréditaires, dont les principales sont la neuropathie optique héréditaire de Leber et l'atrophie optique dominante, sont quant à elles liées à une dégénérescence des cellules ganglionnaires de la rétine, se traduisant habituellement par une baisse d'acuité visuelle et une pâleur de la papille optique

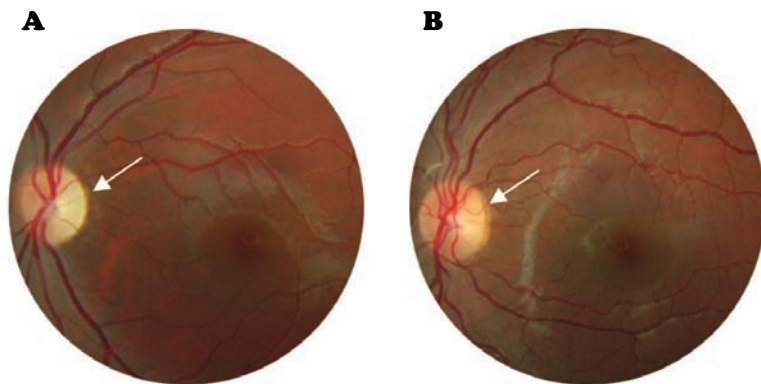


FIGURE 2 Fond d'œil gauche dans une famille avec neuropathie optique héréditaire. La patiente atteinte (A) a une pâleur de la papille optique dans le secteur temporal (flèche) tandis que sa sœur non atteinte (B) a une papille bien colorée (flèche).

observée au fond d'œil (fig. 2). Beaucoup de ces neuropathies optiques héréditaires, voire la plupart, sont des maladies mitochondriales, soit par mutation de l'ADN mitochondrial, soit par mutation de l'ADN nucléaire. Enfin, il faut aussi citer les vitréorétinopathies correspondant à des atteintes de la rétine et du vitré telles que le rétinoshisis lié à l'X, et les chorio-rétinopathies lorsque la choroïde sur laquelle repose la rétine apparaît altérée de manière prédominante, comme dans la choroïdémie.

Plus de 220 gènes sont actuellement connus comme impliqués dans les dystrophies rétinienne et les neuropathies optiques héréditaires, mais il est probable que ce chiffre atteindra 300 à 400 d'ici la fin de la décennie.¹ On y inclut aussi maintenant les gènes responsables de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, maladie non mendélienne fréquente dont la composante génétique (environ 20 gènes actuellement) constitue le déterminant de la maladie le plus fort. De nombreux métabolismes du photorécepteur peuvent être touchés, qui sont soit spécifiques à la vision, donnant alors surtout des formes non syndromiques, soit plus largement exprimés dans l'organisme et souvent alors responsables de formes syndromiques telles que le syndrome d'Usher (rétinite pigmentaire et surdité) ou de nombreuses formes de rétinopathies associées à des

troubles neurologiques et métaboliques. De manière remarquable, environ un quart des gènes responsables codent des protéines ciliaires, qui s'expriment principalement dans le cil connecteur qui relie le corps cellulaire du photorécepteur au segment externe où a lieu la transduction visuelle, montrant ainsi l'importance des mécanismes de transport cellulaire du lieu de synthèse des protéines de la vision vers leur site fonctionnel pour la fonction du photorécepteur (fig. 3).

Adresser les patients à des centres de référence

L'essor de la génétique moléculaire a permis d'affiner la sémiologie clinique de ces maladies. L'apparition ces dernières années du séquençage massif permettant de tester en une seule fois tous les gènes couvrant un groupe de pathologies facilite considérablement le diagnostic et le dépistage moléculaire, qui sont indispensables pour un meilleur suivi des patients et leur orientation vers les centres d'essais thérapeutiques. Il est donc nécessaire que ces patients soient adressés aux centres de référence et de compétences pour les maladies rares dont la liste est disponible sur Orphanet (www.orpha.net). Le conseil génétique qui s'appuie sur ces données moléculaires est ainsi grandement facilité, en particulier pour le diagnostic prénatal

avec interruption médicale de grossesse possible en cas de maladie cécitante précoce ou sévère. Il doit aussi répondre de plus en plus à la demande de la fratrie ou du conjoint d'un sujet atteint qui souhaitent savoir, en cas de maladie récessive, s'ils sont porteurs, avec, en cas de positivité, un risque pour la descendance.

La prise en charge de ces patients, qui s'aggravent lentement sur plusieurs dizaines d'années, nécessite un soutien psychologique, un bon entourage familial, et une adaptation professionnelle et sociale à revoir régulièrement en fonction de la perte progressive des capacités visuelles. Cette réadaptation est proposée par des psychomotriciens et orthoptistes en ambulatoire ou dans des centres spécialisés (centre ARAMAV de Nîmes, par exemple). Le traitement des complications (cataracte, œdème rétinien, décollement de rétine) relève d'une activité de soins ophtalmologiques classique. Il est aussi habituel de proposer des systèmes optiques d'agrandissement et des verres filtrants atténuant la fréquente sensation d'éblouissement que ressentent ces patients.

Les pistes de l'innovation thérapeutique

Thérapie génique

C'est l'innovation thérapeutique qui va faire évoluer le sort des patients dans les prochaines années, avec en tout premier lieu la thérapie génique. L'œil est un organe privilégié pour ce type de traitement car il est facile d'accès, le nombre de cellules à traiter est petit et celles-ci siègent dans un espace confiné relativement isolé du reste de l'organisme. L'approche dite par complémentation génique vise à amener dans les cas de pertes de fonctions (formes le plus souvent récessives) l'ADNc normal du gène muté *via* un vecteur injecté dans la rétine pour les dystrophies rétinienne héréditaires, c'est-à-dire au contact des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire, ou dans le vitré pour les neuropathies optiques héréditaires (fig. 4). Cette approche a déjà prouvé son efficacité dans une forme par-

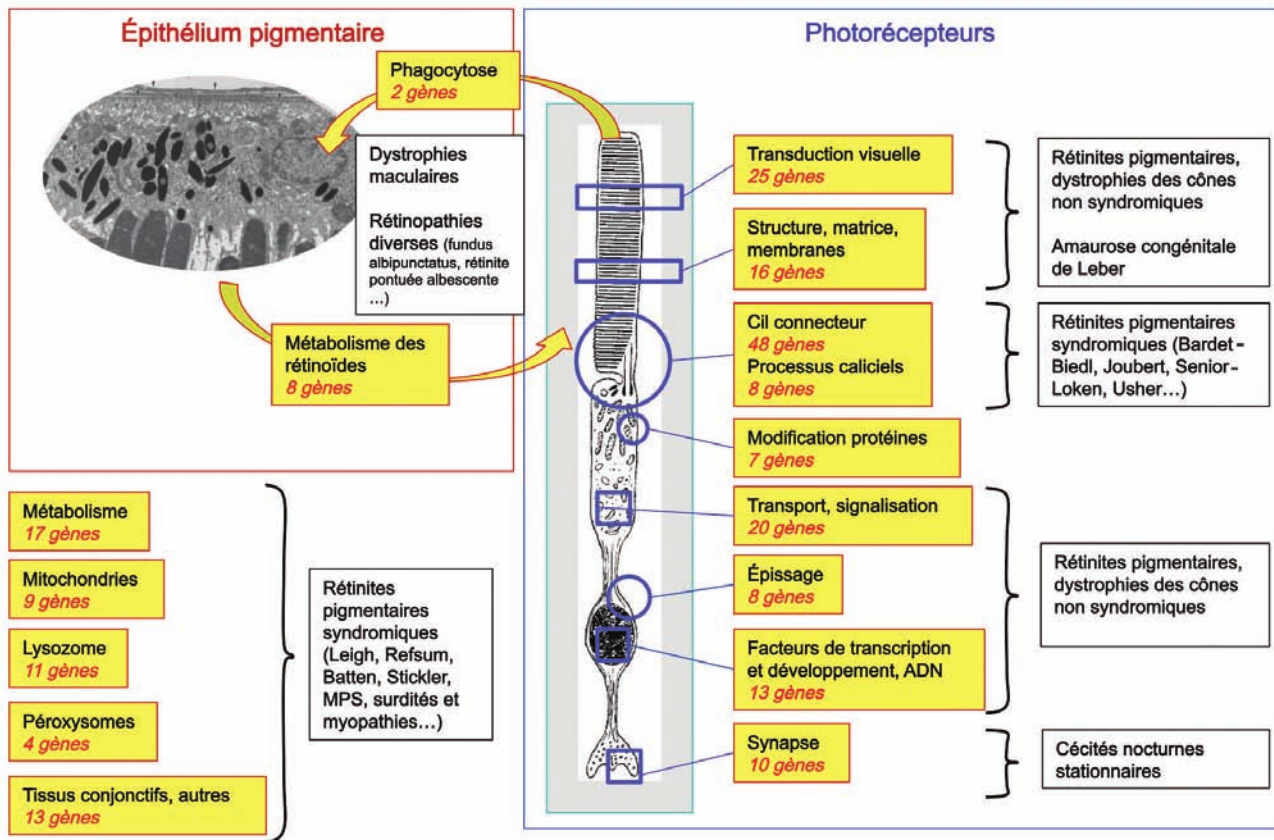


FIGURE 3 Schéma répertoriant le nombre de gènes connus (en rouge) selon la localisation et la fonction des protéines codées dans le photorécepteur (cadres bleus) ou en relation avec l'épithélium pigmentaire, et indiquant le type de dystrophie rétinienne héréditaire correspondante (encadré en noir). MPS : mucopolysaccharidose

ticulaire d'amaurose congénitale de Leber liée au gène *RPE65* ² lors d'essais cliniques à l'étranger ³ et en France. Les patients traités ont une réduction nette de leur nystagmus et perçoivent une amélioration de leur champ visuel, le but recherché étant de stopper l'évolution de la maladie et d'améliorer autant que possible la fonction visuelle, elle-même dépendante du nombre de photorécepteurs restant au moment du traitement. Des essais cliniques de phase III chez des enfants sont en cours aux États-Unis pour cette forme génétique. Forts de ces premiers résultats, d'autres essais viennent de démarrer à l'étranger et en France pour la maladie de Stargardt, le syndrome d'Usher, la neuropathie optique héréditaire de Leber et la choroïdémie. Plusieurs années seront nécessaires pour établir l'efficacité de ce

traitement car l'évolution naturelle de ces maladies est lente, et parce que les patients testés dans ces premiers essais, qui sont les plus atteints, sont ceux pour lesquels la probabilité d'obtenir une amélioration tangible ou une stabilisation est la moins bonne.

Prothèses rétinienne

À l'inverse de la thérapie génique, l'implantation de prothèses rétinienne s'adresse aux pertes visuelles quasiment totales en rapport avec la mort des photorécepteurs, sans tenir compte de la cause génétique, et pourrait même s'appliquer à des rétinopathies inflammatoires, infectieuses ou toxiques. Des dispositifs visant à remplacer la mosaïque des photorécepteurs ou à stimuler les cellules ganglionnaires de la rétine ont

déjà fait l'objet d'essais cliniques. Les résultats sont spectaculaires, des patients préalablement aveugles redevenant capables de lire de gros caractères et de situer des objets ou des repères dans l'espace, apportant ainsi la preuve que la rétine artificielle peut restaurer un certain niveau de vision. Néanmoins, une amélioration des composants de ces appareils et du traitement numérique des impulsions électriques est indispensable pour approcher une stimulation plus physiologique et obtenir ainsi de meilleurs résultats comportementaux.

Thérapie cellulaire et autres approches

D'autres approches thérapeutiques sont à l'étude. La thérapie cellulaire semble la plus séduisante, en particulier pour ce qui

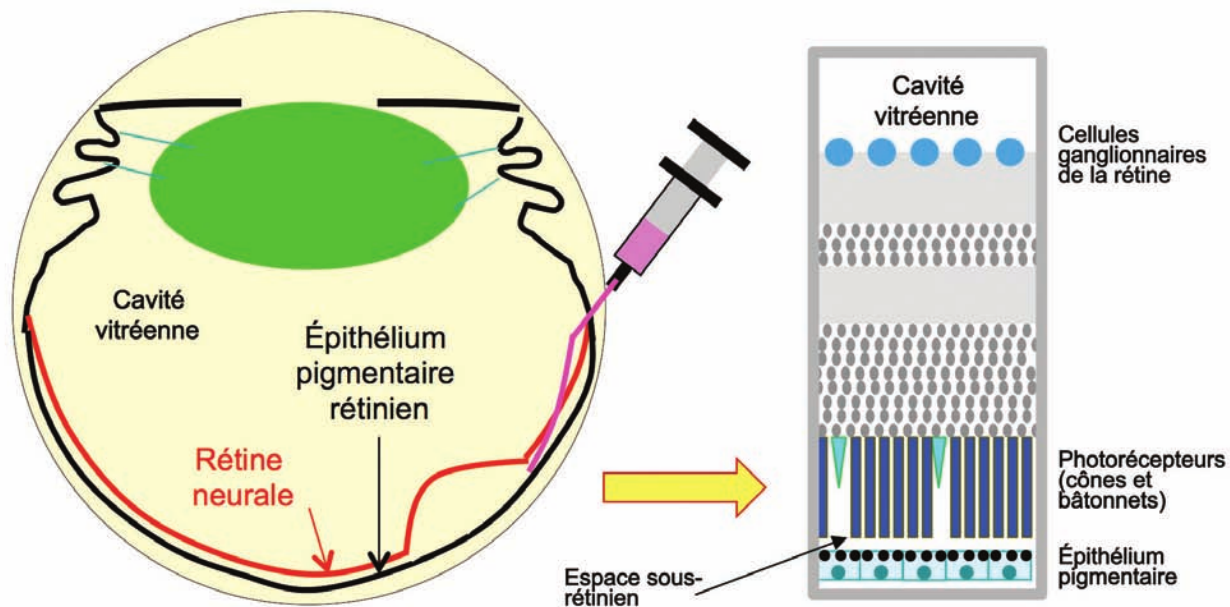


FIGURE 4 Thérapie génique, injection de la suspension de vecteur. Pour cibler les photorécepteurs ou l'épithélium pigmentaire, on crée une bulle de décollement rétinien au moyen d'une canule introduite *via* une sclérectomie et glissée sous la rétine par une rétinotomie. Pour cibler les cellules ganglionnaires de la rétine, il suffit d'injecter dans la cavité vitréenne.

concerne les maladies de l'épithélium pigmentaire puisque ces cellules non neuronales ne nécessitent pas de connexion synaptique pour leur fonctionnement. Elle paraît d'autant plus réalisable avec la découverte récente que l'œil peut maintenant être reconstitué en boîtes de culture à partir de cellules souches embryonnaires ou adultes reprogrammées.⁴ Il reste néanmoins à résoudre un certain nombre d'obstacles comme la stabilité phénotypique et la survie des cellules transplantées liée en partie à la qualité du tissu receveur, et à parvenir à implanter un grand nombre de cellules sur une petite surface. Les neuroprotecteurs sont aussi à l'étude avec leurs avantages (versatilité) et leurs inconvénients (effets pléiotropes). Enfin, la récente découverte que l'on peut rendre photosensibles des cellules de la rétine non sensorielles et préservées de la mort cellulaire par transfert de gènes codant des pigments visuels selon une technologie dénommée optogénétique⁵ ouvre de larges perspectives

d'application. Ces importantes évolutions technologiques ont ainsi beaucoup modifié notre relation aux patients, qui réalisent que recouvrer la vision n'est plus une utopie. •

RÉSUMÉ

Les maladies génétiques oculaires à hérédité mendélienne sont fréquentes (prévalence 1/1 000) et peuvent affecter tous les tissus de l'œil (cornée, cristallin, angle iridocornéen, vitré, rétine, choroïde, sclère). Plus de 200 gènes sont responsables des dystrophies rétinienne héréditaires, sachant que d'autres gènes restent encore à identifier. Les gènes en cause affectent de nombreux métabolismes essentiels à la fonction des photorécepteurs. La thérapie génique des dystrophies rétinienne héréditaires et le recours à des systèmes de vision artificielle sont les deux approches thérapeutiques principales actuellement à l'essai et susceptibles d'améliorer la vision de certains patients à court terme.

SUMMARY

Genetic ocular diseases are inherited Mendelian conditions (prevalence 1/1 000) in which any tissue of the eye could be involved (cornea, lens, iridocorneal angle, vitreous, retina, choroid, sclera). More than 200 genes are responsible for inherited retinal dystrophies and even more genes remain to be identified. These genes belong to many metabolisms essential to the photoreceptor function. Gene therapy and retinal prosthesis are the two most promising therapeutic strategies currently in clinical trials which are expected to provide visual improvement in short term.

Références

1. Hamel CP. Gene discovery and prevalence in inherited retinal dystrophies. *C R Biol* 2014;337:160-6.
2. Marlhens F, Bareil C, Griffoin JM, et al. Mutations in RPE65 cause Leber's congenital amaurosis. *Nat Genet* 1997;17:139-41.
3. Smith AJ, Bainbridge JW, Ali RR. Gene supplementation therapy for recessive forms of inherited retinal dystrophies. *Gene Ther* 2012;19:154-61.
4. Eiraku M, Takata N, Ishibashi H, et al. Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. *Nature* 2011;472:51-6.
5. Busskamp V, Duebel J, Balya D, et al. Genetic reactivation of cone photoreceptors restores visual responses in retinitis pigmentosa. *Science* 2010;329:413-7.

C. Hamel déclare avoir une participation financière dans le capital de l'entreprise Horama.