

Compte-rendu du staff multisite

13/02/2018

Présents : env. 70 personnes

Isabelle Audo et Saddek Mohand-Saïd et leur équipe (30 personnes), Martine Mauget Faÿsse, Raphaëlle Orès, Clinique Jules Verne (Xavier Zanlonghi et 2 personnes), Antenne Sud (3 personnes), Hélène Dollfus, CARGO (Fouzia Studer, Valérie Pelletier, interne), Maolya Montpellier (Isabelle Meunier, interne), Cécile Méjécasse, Anne-Françoise Roux, Necker (Dominique Bremond-Gignac, M. Robert et un étudiant, M. Abitbol), Marseille (Sabine Sigaudy), Hôpital de Grenoble, Hôpital de Lille (Catherine Vincent-Delorme et 2 personnes), Elsa Laumonier, Phuc LeHoang, Samer, Hôpital de Rouen, filière SENSGENE (Marilyne Oswald, Caroline Iberg, Annie Charnet, Ines Ben Aïssa, Zoia Mincheva et Larissa Moutsimilli).

1. 1^{er} partie - présentée par le CHNO des XV-XX – Pr Isabelle Audo et Dr Saddek Mohand-Saïd :

« Les avancées thérapeutiques dans les dystrophies rétinienne »

Amaurose congénitale de Leber

Thérapie génique restaure la vision chez le modèle canin (équipe Nantes Montpellier en 2006)
En 2008 premiers résultats chez l'homme, le traitement permet à la rétine de développer une réponse.

Dégénération maculaire Stargardt

Etude de l'escalade de doses en sous rétinien avec SAR422459 (lentivirus qui contient ABCA4)
Sites : Oregon, Texas et France, les XV-XX .
Sponsor : Sanofi

Premières études pré-cliniques :

Expression du vecteur EIAV-CMV-ABCA4 chez un modèle murin, la protéine est détectée chez des segments externes de photorécepteurs

Le vecteur lentivirus exprime des photorécepteurs chez le singe à des doses comparables à celles injectées au patient
Cette injection sous rétinienne est sans danger et son administration répétée tolérée.

Etudes cliniques : plusieurs cohortes avec escalade de dose ont été validées. L'étude en est à la cohorte N°6

Patients âgés > ou = 6 ans atteints de SMD et avec une acuité visuelle > ou = 20/200 dans les deux yeux

Cette cohorte a pour but d'élucider l'effet biologique au moment du diagnostic, moment où on a une progression rapide de la maladie.

Jusqu'à maintenant 25 patients avec SMD sont traités avec SAR422459, suivi sur 15 ans.

Perspectives : réaliser une cohorte N°7 (démarrage prévu T1 2018)

Patients âgés de 6 à 17 ans, toujours atteints de SMD ayant une acuité visuelle > ou = 20/100

Syndrome de Usher type I

Test escalade de doses d'injection SAR 421869 chez des patients atteints de RP associée au syndrome de Usher type I

Objectif : Evaluer la sécurité et la tolérance de SAR421869 chez des patients USH1B et évaluer l'effet biologique.

Sites : Oregon et France, les XV-XX.

Sponsor : Sanofi

Trois cohortes avec trois doses différentes réalisées. La troisième dose est la dose la plus efficace.

Peu d'effets secondaires majeurs. Intervention dans les 1-2 ans qui suivent.

Projet en pause depuis mai 2016 mais qui devrait reprendre à T3 2018.

Thérapie génique – projet RDCVF (Dr Saddek Mohand-Saïd)

Etude en escalade de dose pour évaluer la sécurité et la tolérance d'injection en sous rétinien de SPVNO6 chez des adultes atteints de RP.

Objectif principal : Sécurité et Tolérance de doses de SPVNO6 chez des patients adultes atteints de RP.

Promoteur : Sparing vision

Lancement prévu début 2019.

Deux parties dans l'étude :

Partie 1 : cas sévères de RP, mutation *RHO*

- Cohorte A: 3 patients Dose 1 (faible)
- Cohorte A:– 3 patients Dose 2 (haute)

Partie 2 : RP modérée à sévère mutation *RHO* ou *PDE6A/B*

- Cohorte B Groupe1 : 3 patients Dose 2 (haute)
- Analyse intermédiaire
- Cohorte B Groupe2 : 27 patients Dose 2 (high)

Thérapie Optogénétique

Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GS030 in Subjects with Retinitis Pigmentosa

Expression au niveau des cellules ganglionnaires d'optogènes ChrimsonR (channelrhodopsin) chez des patients atteints de RP avancée.

Etude multicentrique CHNO 15-20 et Manchester en Angleterre.

Promoteur : Gensight Biologic

Lancement prévu fin 2018.

Vecteur : Recombinant Adeno-Associated Viral Vector, serotype 2 (rAAV2.7m8). Activation par un dispositif externe (lunettes +caméra vidéo « neuromorphique » codage et stimulation optoélectrique)

18 participants attendus répartis comme suit

3 cohortes de 3 patients avec escalade de doses + une extension de cohortes à la dose maximale tolérée.

Objectif 1 : Etude de la sécurité et de la tolérance à 1 an.

Objectif 2 : Test de l'acuité visuelle, la fonction visuelle, la mobilité à 1 an, la qualité de vie avant et après la thérapie et test de la réponse immunitaire également.

Thérapie cellulaire

Cell Therapy for Retinal Epithelium replacement Assay in Monogenic retinopathies : STREAM:

Etude de phase 1-2 pour évaluer la tolérance d'une greffe de cellules d'épithélium pigmentaire rétinien (RPE) dérivées de cellules souches embryonnaires humaines (CSEh), disposées sur un substrat biodégradable type membrane amniotique chez des patients atteints de RP liée à des mutations des gènes RPE 65, LRAT et MERTK

2 Groupes de patients adultes atteints d'une RP liée à une mutation d'une des protéines intervenant dans le cycle de la vitamine A (RPE 65, LRAT, MERTK) au niveau de l'EPR

Groupe 1 : 2 patients avec cécité légale

Groupe 2 : 10 patients à un stade moins avancé

Rétine artificielle

Plusieurs essais cliniques en cours :

-> Argus II- Etude post-marché - Forfait innovation

Promoteur : Second Sight

Sites : CHNO des Quinze-Vingts, CHU Bordeaux, CHU Strasbourg

36 patients (18 dans un cadre recherche clinique) dont 7 patients déjà implantés au CHNO

-> Intelligent Retinal implant system (IRIS V1 et IRIS V2)

Promoteur : Pixium Vision.

Implant avec 150 électrodes ; 10 patients ont été recrutés depuis 2016 ; suspension protocole.

-> Compensation de la cécité avec le système PRIMA sur des patients atteints de dégénérescence maculaire atrophique.

Etude multicentrique, 5 patients ayant une acuité <1/20.

1 patient recruté, 2 en attente

Fin de recrutement : Mars 2018

Suppléance sensorielle

Etude d'un dispositif tactile de suppléance visuelle chez des volontaires non-voyants et bien-voyants pour la réalisation de tâches simples. Promotion CHNO des Quinze-Vingt.

L'étude commence ; inclusion de 10 sujets sains et 20 sujets non-voyants âgés de 18 à 70 ans.

5 Tests : Déterminer la direction d'une forme, Détecter et identifier l'écartement entre des barres,

Identifier différentes formes, Trouver une cible dans l'espace, Suivre un parcours indiqué au sol et éviter un obstacle.

Mise en place : janvier 2018

Autres thérapies géniques- Pr Audo

Une vingtaine d'autres essais cliniques pour lesquels la thérapie génique est pratiquée, et qui concernent l'achromatopsie, la choroidéramie, RPGR, MERTK, PDEA, PDE6B, XI-RS sont en cours.

A noter : les limites de la thérapie génique

- Il y a un très grand nombre de gènes, il est donc probablement illusoire de pouvoir tous les remplacer avec une fenêtre thérapeutique satisfaisante ;

- Limite de la capacité cargo des gènes ;
- Effet dominant négatif.

D'autres approches de thérapie génique sont également attendues, il s'agit de l'approche des oligonucléotides anti sens proposée pour l'amaurose Congénitale de Leber et le syndrome de Usher type 2, mais également une autre thérapie génique : **Crispr/Cas9** pour clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeat

2. 2^e partie – Cas présenté par le Dr Isabelle Meunier, CRMR Maolya
« Que proposer à une jeune patiente RP avec résultats génétiques mutations dans CEP290 ? Quels examens si la patiente n'a aucun signe extraoculaire à l'interrogatoire? »

Femme, 30 ans, atteinte de rétinite pigmentaire depuis l'âge de 18 ans.
Héméralopie et trouble du champ visuel depuis la petite enfance. Dyschromatopsie, champ visuel tubulaire et l'ERG plat.

Diagnostic moléculaire : mutation dans le gène CEP290, connue pour donner de ciliopathies.
Son bilan biologique est normal.

Quel bilan systémique faire chez cette patiente en l'absence d'un point d'appel clinique ?

Propositions :

Le Pr Dollfus suggère la réalisation d'un bilan rénal et d'une IRM.

Le Dr Zanlonghi propose un contrôle régulier du bilan rénal.

Dr Meunier précise que ce bilan a été fait et qu'il est normal et que l'écho rénale est normale.

Pr Bremond-Gignac indique qu'à cet âge il faut réaliser de manière régulière et systématique un bilan rénal car il peut évoluer fortement d'une fois à l'autre.

3. 2^e partie – Cas présenté par le Dr Xavier Zanlonghi, CCMR Clinique Jules Verne
« Syndrome de Cohen de diagnostic tardif. Rétinopathie pigmentaire syndromique.»

Signes cliniques

Doute sur la surdité du patient vers 1 an avec PEA normaux.

Surdité confirmée à 2 ans. Marche seul (acquisition de la marche à 2ans ½), mais ne voit pas les obstacles, reconnaît les parents de loin, mais regarde la télévision à 50 cm, ne parle pas à 3 ans, ne mange pas tout seul => Suspicion de syndrome de Refsum, syndrome de Usher de type II.

Héméralopie majeure remarquée à 3 ans. Pas de nystagmus

ERG éteint. Retard psychomoteur à 2 ans.

A 4 ans ne parle pas.

Impression de scotome paracentral avec un strabisme divergent. Champ visuel de 5/4 plutôt bon mais qui diverge avec le témoignage des parents.

A l'ERG, on constate une atteinte photopique majeure et scotopique.

Maculopathie en œil de bœuf.

A l'OCT, il existe de micro-logettes sur les deux yeux en vertical et horizontal.

Il s'agit d'une rétinite pigmentaire syndromique atteinte des photorécepteurs. Rétinopathie pigmentaire syndromique.

Les parents sont informés que la scolarité ne sera pas « normale » et que cela ne sera pas dû à la vision mais aux facteurs psychomoteurs.

A 5 ans : photophobie

A 6 ans : Photophobie importante, le champ visuel est rétréci.

Diagnostic à 6 ans

Résultats génétiques : mutation détectée dans le gène VPS 13B/COH1 => syndrome de Cohen

Les parents sont porteurs du même gène mais ne sont pas consanguins génétiquement parlant mais par proximité géographique (originaires de la même ville).

A 7 ans : ostéoblastes apparus rapidement, champ visuel réduit

A noter : un PNDS le syndrome de Cohen a été publié très récemment (nov 17) comprenant le feuillet visant à aider les médecins traitants. Il n'indique rien sur les atteintes de type micro-logette dans ce syndrome.

Remarque des autres experts : c'est parce que c'est typique des RP chez les très jeunes enfants et qu'en général elles disparaissent par la suite.

4. Date des prochains Staffs :

- 13 mars 2018 avec le Dr Patrick Calvas sur le thème « Anomalie du développement »
- 10 avril 2018 avec le Dr Sandrine Marlin sur le thème « Mutations monoalléliques de WFS1 et relations génotypes phénotypes (appel à publications sur la cohorte française) »
- 12 juin avec le Pr Dominique Bremond-Gignac sur le thème des « Anomalies du segment antérieur »