

Compte-rendu du staff multisite

15/05/2018

Présents : env. 45 personnes

Hôpital des XV-XX (Isabelle Audo, Saddek Mohand-Saïd + 4 ARCs, 2 Orthoptistes, 5 Médecins, 7 internes), Lyon (Christelle Bonifas,+ 2pers.), Martine Mauget Fajÿsse, Christophe Orssaud, M/Mme Kecili, Groupe « series » (3pers.), CARGO (Fouzia Studer, Valérie Pelletier, interne, Yaumara Perdomo), Maolya Catherine Blanchet, Imagine-Necker (Pr Bremond-Gignac, Mr Marc Abitbol, Mr Matthieu Robert, Dr Olivia Xerri + 1 interne), Le Mans (Dr Delhomme-Duroudier), AP-HM (1 pers. ?), CHU Grenoble (1pers.), 1 pers. par téléphone non identifiées, un groupe de 5pers. (nom du CHU non identifié), filière SENSGENE (Marilyne Oswald, Caroline Iberg, Annie Charnet, Ines Ben Aïssa, Zoia Mincheva et Larissa Moutsimilli).

1^e Partie présentée par le Centre de Référence National du Kératocône, Pr Fournié

« Approche médico-sociale par développement d'un questionnaire de qualité de vie dans le kératocône »

Objectif du projet : développer un questionnaire destiné à évaluer l'impact du kératocône et de son traitement sur la vie quotidienne des patients (dans un contexte de recherche clinique).

Le développement du questionnaire se fait en collaboration avec HORUS PHARMA qui est un laboratoire français, pour l'évaluation technologique et de Mapi qui est une société spécialisée dans le développement questionnaire qualité de vie.

Ce questionnaire a pour but d'identifier l'impact du kératocône sur la vie des patients.

La mise en place du projet s'est faite grâce à la constitution d'un groupe de travail incluant les CRMR et CCMR.

Le questionnaire est un processus long, dont les objectifs sont des entretiens structurés (entretiens exploratoires) permettant la mise en évidence de différents vécus de différents patients.

Les entretiens se font par téléphone :

- Durée de l'entretien : 30 à 60 minutes ;
- Entretiens enregistrés et retranscrits ;
- Analyse qualitative du discours des patients ;
- Vérification que la saturation est atteinte, c'est-à-dire qu'aucun nouveau domaine d'intérêt/nouvelle information n'apparaît avec les derniers retours.

La méthode demande l'élaboration de groupes homogènes avec différents types de kératocônes et différents types de traitements.

Le recueil des données cliniques consiste à noter :

- les symptômes ; principalement liés à la vision (BAV, photosensibilité, vision floue, dédoublée, déformation) également, fatigue et migraines ;
- les caractéristiques externes au patient (soutien familial amical, relation avec professionnel de santé, aménagement, informations) ;
- la déficience visuelle fonctionnelle (conduite, lecture, activité de loisir, interaction sociale) ;
- les caractéristiques internes au patient (lentilles, cross-linking, anneaux intra-cornéens, greffe .

Les résultats sont compilés selon un schéma de modèle de Wilson et Cleary.

=> permet de dégager plusieurs impacts à explorer.

- **impact psychologique** (peur, confiance en l'avenir, acceptation, inquiétude pour les enfants, déception, dépression, frustration, solitude, dépendance, inquiétude progression maladie, rassuré progression maladie, appréhension opératoire) ;
- **impact au niveau de la vie sociale** (ne peut pas sortir, incompréhension entourage, gens non reconnus, handicap ne se voit pas, impossibilité de passer le permis) ;
- **impact au niveau de la vie professionnelle** (congé pour les déplacements au CHU, manque d'efficacité, employeur non informé, arrêt de travail, aménagements, interruption réorientation professionnelle) ;
- **impact au niveau de la vie de famille** (questions de la famille sur la maladie, suivi des enfants, incompréhension de la famille) ;
- **impact au niveau de la quotidienne** (aménagements, ménage difficile) ;
- **impact au niveau financier** (lentilles rigides très chères, déplacement non remboursés) ;
- **impact au niveau comportemental** (compensation de l'œil valide) ;
- **impact sur les études** (tableau trop loin, réorientation).

Saturation : 85% de ces différents concepts apparaissent dans les 5 premiers entretiens.

L'élaboration du questionnaire permet de rendre compte également de la notion d'évolution de la maladie.

Les prochaines étapes de réalisation du questionnaire visent à le valider en phase pilote : explore-t-on bien ce que l'on recherche ? Questionnaire suffisamment sensible pour voir l'évolution de la pathologie ? Retentissement du traitement sur la qualité de vie du patient ? Fiabilité ?

Il faut souligner la durée de mise au point d'un tel type de questionnaire. Le projet en est déjà à plus de 2 ans de travail et il n'est pas prévu qu'il soit finalisé avant 2019.

Remarques et questions :

Le Pr Bremond-Gignac souligne l'importance de ce type de questionnaire et remarque qu'ils ont bien évolué dans la forme et la qualité.

Le Pr Fournié précise qu'il y a un projet de mise sous forme informatique (tablettes, smartphones) du questionnaire qui est auto délivré et assez rapide à remplir. Ces supports permettent l'agrandissement qui facilite la lecture. Le remplissage pourrait ainsi se faire en salle d'attente.

Le Pr Calvas demande si une équipe a déjà été confrontée à une collaboration avec une équipe de psychologues et sociologue pour la création de ce type de questionnaire. Est-ce qu'il n'y a pas une sorte de filière (groupe d'expert) à créer au sein de la filière avec une équipe privilégiée dans la filière

pour faciliter une évolution des questionnaires dans qualités de vie existants ? Est-ce que quelqu'un a cette expérience ? Personne ne signale d'expérience particulière.

Le Pr Saddek Mohand-Saïd précise qu'il existe un grand nombre de questionnaires pour la déficience visuelle. Il y en a pour la DMLA. Ils sont parfois validés mais aussi très contestés parfois. De même pour la basse vision. Est-ce qu'il y a une spécificité de ce questionnaire au kératocône ou peut-il être utilisé comme questionnaire plus généraliste ?

Réponse du Pr Fournié : Non il est formaté kératocône. C'est difficile d'appliquer ce type de questionnaire très poussé sur des situations plus généralistes. Dans tous les cas il ne sera pas validé pour d'autres situations.

2^e Partie présentée par le Centre de Référence National du Kératocône Pr. Soler

*« Etat des lieux sur la génétique dans le kératocône » **

Le kératocône est une pathologie multigénique complexe dont la fréquence est à la limite des maladies rares et dont la physiopathologie reste inconnue. Les principales caractéristique sont des variations en terme de distribution de collagène (\searrow du collagène de la cornée, distribution anormale de fibres de collagène) => principale cause de greffe de cornée.

Cette pathologie peut être isolée ou syndromique (trisomie 21, Syndrome de Marfan).

Objectif de l'approche génétique

Les objectifs de l'approche génétique, sont l'identification d'un gène impliqué dans le kératocône, l'amélioration du diagnostic d'où la nécessité d'explorer des formes précoces et le développement de nouveaux outils thérapeutiques comme la thérapie génique.

L'apparition de la pathologie est principalement sporadique.

Il existe cependant des cas familiaux, et dans ce cas la transmission se fait plutôt sur le mode dominant (95%) avec une faible pénétrance.

L'étude de jumeaux, monozygotes versus dizygotes, montre une augmentation de l'apparition de la pathologie chez les monozygotes suggérant une cause génétique.

Les différentes stratégies génétiques

- Analyse de liaisons familiales :

On regarde deux choses, les marqueurs génétiques : microsatellites et le diagnostic donc le phénotype.

Pour avoir une bonne étude génétique, il faut avant tout avoir un bon phénotype. En fait, lors du suivi dans une même famille, on regarde la transmission du microsatellite et la transmission du phénotype et on établit un lod score.

Recherche de locus.

Plusieurs locus sont pointés à travers le génome

- Etude d'association

Comparaison cohortes de cas et cohortes témoins. L'analyse de l'ADN, montrant une mutation rare d'une base associée à la pathologie peut devenir un marqueur de la pathologie.

Etablissement de score de probabilité.

Cette étude est intéressante mais elle est valable pour les modèles mendéliens, or le kératocône est une pathologie complexe non mendélienne avec l'implication de facteurs multigéniques, environnementaux ce qui explique probablement l'échec de l'approche par gènes candidats.

- Expression de gènes

Peut être étudiée aux 3 niveaux de la machinerie cellulaire : ARN, ADN, protéines.

Une autre approche également est de comparer le mode d'expression des gènes over ou down régulés cornée patients versus cornée contrôle. Tous ces gènes appartiennent au réseau pro-apoptotic et/ou anti prolifératif.

- Approche par gènes candidats

4 principaux gènes

VSX1 : facteur de transcription situé sur le chr 20, fortement impliqué dans le développement oculaire et craniofacial, associé au kératocone chez différentes ethnies.

ZNF469 : facteur de transcription situé sur le chr 16, constitue un facteur de régulation pour la synthèse et l'organisation des fibres de collagène.

SOD 1 : sur le chr 21, code pour une protéine responsable de la destruction des radicaux libres de superoxyde dismutase. La mutation dans ce gène conduit à des syndromes oculaires, malformations cérébrales et de anomalies endocriniennes.

miR184 : chr 15 (micro RNA)

Situé au niveau d'un locus lié au kératocône et cataracte (famille irlandaise).

Mais ces gènes n'ont pas été tous confirmés par toutes les études : « ...only mutations in miR184 indisputably underlie corneal abnormalities. For the three other genes, analysis of the minor allele frequencies (MAF) in public databases argues against a pathogenic role for most reported variants... »*

Facteurs environnementaux

Sont suspectés : le frottement des yeux, exposition aux UV, le port de lentilles, l'atopie oculaire.

CONCLUSION :

Le kératocône semble être une pathologie complexe, non mendélienne, multigénique et multifactorielle.

Les facteurs génétiques sont essentiels dans l'expression de la pathologie, mais leur identification reste à découvrir.

La compréhension de la pathophysiologie entraînant l'apparition du kératocône reste un défi, la vigilance doit être maintenue en ce qui concerne les phénotypes inexacts qui limitent la puissance de l'expérience.

* **review :** Valgaerene, et al. *Ophthalmic Genet.* 2018 Apr;39(2):158-174
Guanet et al *BMC Ophthalmology* (2017) 17-173
Rabinowitz Y.S. *Keratoconus. Surv Ophthalmol.* 1998. 42:297-319