



Compte Rendu de l'Assemblée Générale France Choroideremie

30 mars 2019
PARIS

Nombre de présents : 28 dont 26 adhérents
Nombre de pouvoirs : 38
Nombre de voix : 66

Présidente de séance : Marie-Catherine GRES-FAURE
Secrétaires de séance : Françoise HENNION-LECLERCQ

I. Présentation du rapport moral par la Présidente, Madame Marie-Catherine GRES-FAURE

1) 2018 du côté de France Choroideremie

➤ **Essais cliniques :**

Intégration de 23 patients dans le suivi d'évolution de la CHM par Night-StarX et le centre Maolya avec le Dr. Isabelle MEUNIER.

➤ **Intégration dans le groupe d'intérêt spécial (SIG) de Retina international RI-CHM,** pour l'amélioration de la qualité de vie des patients CHM par la promotion de la recherche et l'accès équitable aux thérapies émergentes. Le président Michaël LANGSFELD est présent à notre Assemblée Générale.

➤ **HyperFocale 360** nous installe un site web tout neuf.

➤ **Congrès de la CRF à Dallas en juin 2018**

Arthur DU COULOMBIER y a représenté notre association.

➤ **Congrès en Allemagne en sept 2018** où Benoît et Anne Laure GRES nous ont représenté.

➤ **L'Association Valentin HAUY** permet un versement direct à l'INSERM de 5000€.

- **HA-solidaires** ou comment consommer malin ! Permet de faire des achats en ligne sur des sites comme Amazon ou autre. Le fait de passer par eux, une somme est reversée à l'association que nous avons choisie.

- **Notre implication dans la filière SENSGENE par Benoît Hennion**

France Choroidérémie est représentée au sein de la Filière de Santé Maladies Rares SENSGENE qui recouvre le champ des maladies sensorielles (troubles auditifs et visuels).

1. Objectifs et participants :

✓La filière **réunit** tous les Centres de Référence et de compétences, les laboratoires de Diagnostics et de Recherche ainsi que 15 associations.

✓Les actions :

la FSMR Sensgene agit dans plusieurs domaines :

- 1.Site internet, newsletter, production de fiches d'information destinées aux patients, implication dans diverses structures publiques.
- 2.Création de vidéos.
- 3.Participation à deux groupes de travail animés par la Caisse Nationale de Solidarité à l'Autonomie : Parcours et intégration scolaire des patients présentant un handicap sensoriel et élaboration d'outils transversaux permettant de mieux renseigner le nouveau certificat MDPH.
- 4.PNDS : une des missions de la filière est de favoriser et soutenir la réalisation de Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins, qui sont mis à la disposition des médecins et des patients pour aider à diagnostiquer les maladies rares et faire des préconisations quant à leur prise en charge thérapeutique ou médico-sociale. Pourquoi pas pour CHM !

2. Participation aux activités de la filière :

✓Re-labellisation de la Filière

La FSMR Sengene a présenté sa candidature pour participer au nouveau Plan Maladie Rares. Après débat entre associations, une lettre de soutien a pu être jointe au dossier conformément à la procédure de candidature.

✓Deux journées des associations se sont tenues en 2019 où :

➔Deux ateliers se sont tenus :

- 1.Orientation scolaire et professionnelle.
- 2.Projet de création d'une vidéo sur l'accueil des personnes déficientes visuelles dans le cadre de leurs parcours en santé.

➔Deux présentations ont été faites :

1. Méthodologie d'écriture des Protocoles Nationaux de Diagnostics et de Soins.
- 2.Classeur de liaison entre les personnels de l'éducation nationale d'une part et d'autre part les acteurs de la prise en charge de la santé et du handicap.

✓Veille événementielle

Enfin la filière est une source importante d'informations. Nous avons pu ainsi participer à une formation sur l'accès au remboursement du médicament organisée par la Haute Autorité de Santé.

✓Sensibilisation et interpellation de la filière sur nos préoccupations

La Filière Maladie Rare Sensgène n'est pas un lieu de décision, encore moins une autorité. C'est un lieu d'information et d'échange où nous pouvons partager et faire remonter nos préoccupations.

✓Reconnaissance d'invalidité :

Nous avons interpellé la filière en la personne de *Fouzia Struder* Orthoptiste du Centre de référence CARGO et membre de la filière.

Elle confirme en effet la difficulté de prise en compte du handicap issu de la réduction du champ visuel et invite d'une manière pragmatique les personnes concernées à joindre à leur dossier MDPH un bilan effectué par une *Orthoptiste Basse Vision*.

✓Soutien à nos initiatives :

Nous avons également fait part de notre projet de réaliser en 2020 un Symposium Européen sur la Choroidéremie avec Pro-Rétina Allemagne. Ce projet a été bien accueilli par Marie Line Oswald, chef de projet de la FSMR Sensgene.

2) 2018 du côté des adhérents et des Partenaires

- Alvarum de Gwladys et Isabelle.
- Le Défi des îles, événement qui perdure avec sa soirée caritative : 1000€.
- Concert de Chorales Luté vains, Chantons Ensemble, Love en Chœur et la chorale des 4 cœurs : 900€.
- Benjamin et les Carabins de Nîmes : 900€.
- Participation à la Montpellier reine.
- Evasions de Jacques Tuset : Makronisos, Belle Ile/Quiberon, Aurigny/Normandie, Château Chillon/St Gingolph, Le Levant.
- Soutien financier de 20 000€ par Bouyghes renouvelé en 2018 grâce à Arnaud De Raucourt.
- Temps Course : 500€.
- Lions Club Saint Guilhem le Désert.
- Traversée de Palavas, 12ème édition avec le Réveil Lodévois.
- Rotary de Montpellier qui verse directement 1500€ à l'Inserm.
- Chantal De la Fouchardière a présenté notre association et les besoins de Viki au Rotary de Landernau dans Le Finistère : ils l'ont orientée vers l'association « Espoir en tête » qui accepterait de financer du matériel pour la recherche de Viki. Ils invitent Chantal à une réunion **le 30 juin** mais elle sera indisponible à cette date. **Qui pourrait y aller_?**

3) 2018 du côté de la recherche et des essais cliniques en France

3.1) Les essais cliniques dans le cadre de la collaboration CHU de Montpellier et Night Star X,

par le Professeur Isabelle Meunier

23 patients intégrés dans le suivi et 13 patients sont tirés au sort pour recevoir l'injection.

Le geste chirurgical est pratiqué à Oxford.

Le Professeur Isabelle Meunier du Centre de référence de Montpellier, Maolya, qui n'a pas pu être présente, fait son intervention par téléphone.

La thérapie génique :

Une publication -avec un recul sur 2 ans- a montré que les patients n'ont pas vu leur vision chuté du fait de l'acte chirurgical et l'implantation du vecteur sous la rétine.

La chirurgie de thérapie génique se fait en 2 parties :

1) **La vitrectomie**, pratiquée depuis au moins 20 ans par des chirurgiens vitréorétiniens, consiste à libérer l'espace juste derrière le cristallin et à le nettoyer pour accéder à la rétine.
2) **La 2ème partie de la chirurgie -spécifique à la thérapie génique-** est une étape un peu plus complexe. Elle a été pratiquée depuis une dizaine d'années dans le cadre de la DMLA. Cela consiste à créer un décollement de rétine (une bulle) et expose à un risque de baisse de vision immédiate. Elle va ensuite disparaître dans la *quasi* totalité des cas sur un délai de 1 à 2 ans. L'objectif est de créer une bulle suffisamment grande pour traiter le maximum de rétine dans la partie centrale. Il faudra probablement traiter jeune pour pouvoir guérir le maximum de cellules. Traiter tôt mais pas trop car il y a dans ce type de chirurgie toujours un risque.

A Montpellier, 23 patients ont été inclus dans un programme de suivi sur 2 ans avant traitement. Dans les quelques mois qui viennent, il est possible que de nouveaux patients soient inclus pour l'étude chirurgicale directement sans passer par la période de suivi, soit aux 15/20 soit à Montpellier (si les 15/20 n'obtiennent pas les accords pour être un centre d'étude chirurgicale comme Montpellier).

Qu'est-ce que la thérapie génique ?

Les cellules visuelles, bâtonnets et cônes ont besoin de la protéine codée par CHM. La vision centrale, dans le cadre de la choroïdérémie, est préservée très longtemps.

Quand on fait cette bulle, on crée un espace pour injecter le vecteur qui fera rentrer dans la cellule le codage de la protéine CHM manquante pour bien fonctionner.

Il faut pouvoir faire la plus grande bulle possible mais dans la choroïdérémie, il y a des zones cicatricielles atrophiques autour de la *fovea*. Donc il faudra proposer ce traitement relativement tôt chez l'adulte pour avoir le maximum de résultats.

La copie qui permet de produire la protéine CHM est implantée dans le cytoplasme de la cellule. Cela ne s'intègre pas dans le capital génétique du patient mais uniquement dans la cellule visuelle. On ne sait pas si la capacité de la cellule à produire cette protéine est de 15, 20 ou 30 ans. Donc il est possible, si on traite des sujets très jeunes de devoir réinjecter plusieurs années après.

D'autres perspectives, le système CRISPR-CAS 9, permettra de corriger dans le gène CHM du patient, la « faute d'orthographe ». Ce sont de petites molécules, donc possibilité de les injecter directement dans le vitré, dans ce gel qui est en contact avec toute la surface rétinienne et traiterait l'ensemble des cellules visuelles. Le traitement devra être précoce avant la perte des bâtonnets.

Ce système fonctionne déjà pour certaines maladies. Viki Kalatzis travaille avec son équipe de recherche pour une application à la choroïdérémie.

Le professeur Isabelle Meunier insiste sur le fait qu'il ne faut pas sous-, estimer l'importance d'une bonne hygiène de vie, d'une bonne alimentation afin de limiter l'évolution de la maladie. Des études sur les souris l'ont démontré.

Questions et réponses du professeur I. Meunier

1. *Comment repérer les centres de compétences et de références pour effectuer un diagnostic de choroïdérémie ?*

Réponse du professeur :

La filière Sensgene a fait la liste de tous ces centres.

3 centres de référence sont principalement dédiés à la rétine :

- Les 15/20 avec Isabelle Audo à Paris.
- Le Pr Hélène Dollfus à Strasbourg.
- Le Pr Isabelle Meunier à Montpellier.

Les centres de référence font des tests génétiques et les diagnostics cliniques. Il est important de faire partie de leurs bases de données.

Les centres de compétences et les ophtalmologues de ville font le suivi.

1. *Que faire pour des patients qui n'ont pas été diagnostiqués CHM par leur ophtalmo car le diagnostic de rétinite pigmentaire est plus souvent posé même chez des CHM ?*

Dans le cas d'un patient qui a une rétinite pigmentaire avec la notion d'oncle maternel atteint, c'est à dire, lié à l'X, on peut évoquer une choroïdérémie.

Mais, un patient qui a une rétinite pigmentaire dont le père a une rétinite pigmentaire, ce ne peut être une choroïdérémie, car lié à l'Y. Les antécédents dans la choroïdérémie remontent uniquement par les femmes (Chromosome X).

2. *Diagnostic génétique chez les mineurs et la loi ?*

La loi interdit les tests et diagnostics génétiques sur les mineurs tant qu'il n'y a pas de traitement. Pour la choroïdérémie, ce n'est plus le cas. Il va y avoir un traitement.

3. *Communication entre les centres ?*

Nous sommes fédérés. Nous avons des bases de données directement en lien avec **BaMaRa**, la base de données nationale. Les 3 centres de référence ont cette obligation, d'où la nécessité de passer d'abord par eux. Après il va falloir que les centres de compétence prennent le relais après que le diagnostic ai été confirmé par le centre de référence.

4. *BaMaRa*

Chaque centre de référence entre le nom, prénom, nom de jeune fille, date de naissance et commune de naissance du patient. Ces données vont être anonymisées. Les centres recevront un numéro.

C'est essentiel pour coordonner les programmes de recherche et la prise en charge des patients.

5. *Quelle perspective pour la thérapie avec système CRISPR-CAS 9 ?*

Les systèmes CRISPR-CAS 9 sont déjà en train d'être évalués dans le cas de l'Amaurose de Leber et la maladie de Uscher. Viki travaille sur le modèle cellulaire pour la CHM.

6. Où en est-on avec Sparks et Roche ? Envisagent-ils des essais cliniques sur le territoire français ?

Il y a une volonté d'avoir des centres sur plusieurs pays. Or en France, nous avons démontré notre efficacité pour identifier les patients. Nous sommes donc une bonne source pour eux. Malheureusement, notre point faible est la chirurgie. Actuellement, en Europe, le professeur MacLaren et le Professeur Fischer sont habilités.

Il n'y a pas de compétitivité malsaine ou de pouvoir malsain entre les différents centres. Le réseau fonctionne bien.

Le Pr Meunier insiste sur le fait que les associations doivent demander à ce que les patients qui font partie de l'étude -mais qui ne reçoivent pas l'injection- puissent recevoir le traitement à la fin de l'étude, avant les délais longs de mise sur le marché.

Marie-Catherine dit que pour le moment nous avons un accord oral, mais rien d'écrit. L'association est en lien direct avec NightStarX afin d'obtenir cet accord écrit.

3.2) La recherche : intervention de Viki Kalatzis

Après une présentation de son équipe de recherche, Viki nous rappelle que la choroidérémie est la dégénérescence du fond d'œil, en particulier, l'épithélium pigmentaire puis les photorécepteurs et la choroïde.

Les travaux de recherche sur la choroidérémie du groupe de Viki (INM, Montpellier) s'effectuent sur des cellules de patients CHM. Leurs divers projets utilisent trois types cellulaires : les cellules de peau, les cellules souches générées à partir de cellules de peau et des cellules rétinienne dérivées de cellules souches.

En 2018, les travaux de ce groupe ont été concentrés sur trois axes majeurs :

1. Étude des nouvelles mutations. Ces travaux concernent un réseau de trois centres. Au centre de référence (Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier) dirigé par le Pr Isabelle Meunier, les patients CHM reçoivent un diagnostic clinique. Un échantillon de sang est ensuite envoyé à l'équipe du Dr Anne-Françoise Roux (IRCM, Montpellier) pour un diagnostic moléculaire afin de confirmer la présence d'une mutation dans le gène *CHM*. Des cas de mutations inhabituelles sont ensuite étudiés dans le groupe de Viki afin de valider qu'elles perturbent la fonction du gène *CHM*. Leurs travaux sur des cellules de peau de patients *CHM* ont permis la publication d'un article scientifique dans la revue « Human Mutation » en Octobre 2018. Cet article décrit trois nouvelles mutations *CHM* atypiques et il cite le soutien de France Choroidérémie.

2. Analyse d'instabilité génétique. Il est bien connu que les cellules souches en culture sont souvent génétiquement instables. Ceci est visualisé par des cassures au niveau des chromosomes. Des gros remaniements chromosomiques ont été détectés dans les cellules souches générées de deux frères d'une famille CHM. Une étude approfondie sur plusieurs types cellulaires de chaque membre de cette famille a démontré la ségrégation d'un remaniement chromosomique qui n'a pas été détecté auparavant. Cette étude a fait l'objet d'un article scientifique qui a été soumis pour publication en février 2019. Le soutien de France choroidérémie a été cité dans ce manuscrit.

3. Efficacité de l'Ataluren. Le groupe a fini leurs travaux sur l'efficacité de la drogue Ataluren

comme traitement des mutations non-sens de la CHM. Ils ont montré sur des cellules rétiniennes de patients que l'efficacité dépendra sûrement de la mutation spécifique portée par le patient. Ils ont publié leurs travaux dans la revue scientifique « Scientific Reports » en Mai 2018. Le soutien de France Choroidérémie a été cité dans cet article.

Le groupe continue, en 2019, leurs travaux sur la validation des mutations *CHM* ainsi que sur la physiopathologie de la maladie au niveau de l'expression génique et fonctionnelle des cellules rétiniennes de patient.

Questions et réponses avec Viki Kalatzis

1. Y a t'il plusieurs formes cliniques de la maladie ?

Non, il n'y a qu'une seule forme clinique de CHM mais plus ou moins sévère dans une même famille. Il est très important d'avoir un diagnostic moléculaire car il existe 250 dystrophies rétiniennes similaires. Tous les CHM sont référencés à Montpellier chez A.F. Roux.

2. Les big pharma ? Diogène a racheté NightstarX et Roche a racheté Sparks : quel impact pour la recherche ?

Selon Viki, c'est très positif car cela signifie des moyens beaucoup plus importants. Par exemple Roche a développé un nouveau vecteur très intéressant. Viki et son équipe ne poursuivent plus leur étude sur le vecteur AAV5. La recherche ne peut pas faire concurrence et doit s'orienter vers d'autres projets.

Viki remercie l'association et son soutien financier

4) Projets 2019

•Création de plusieurs groupes de travail :

- un groupe sur la filière Sensgene avec Benoît Hennion, Eric Germain, Marie-Claude et Jean Pierre AUPY.

- un groupe sur la MDPH : Nathalie Moitrier, nouvelle secrétaire adjointe et Béatrice De La Fouchardière.

- Cécile Du colombier est en lien avec Nightstar.

- un groupe de travail sur le symposium en 2020 avec Michael Langsfeld / Arthur Du Colombier. Benoît GRES et Eric Germain.

Michael Langsfeld, membre de pro-rétina Allemagne et membre de Choroideremia Research Foundation (CRF), nous informe de la programmation -à l'automne 2020- d'un symposium. Il nous propose de l'organiser avec eux. Il aura pour but de créer un réseau européen plus fort. Tous les chercheurs internationaux seront invités et seront organisés des ateliers pour les patients.

L'idée serait aussi de travailler à l'élaboration d'une base de données européennes de patients CHM. Car actuellement, il n'existe que des bases nationales, comme BaMaRa. Le lieu où sera organisé le symposium n'est pas encore défini : entre Allemagne ou la France.

Strasbourg ? La question va être posée au Pr Hélène Dollfuss.

•**Création d'une nouvelle plaquette.**

Afin de présenter et promouvoir le rôle de l'association

•**Projet de faire un don à I-Stem.**

Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques. Ce centre a été soutenu par l'AFM téléthon et il serait bon de préserver nos liens avec eux.

•**Achat d'un nouveau logiciel de comptabilité** pour les nouveaux trésoriers.

•**Continuer à soutenir la recherche de Viki et son équipe.**

•**Projet d'action Léa et Aurélie, étudiantes à Lyon,**

Dans le cadre de leurs études, elles vont monter un projet. Passionnées de montagne, elles rêvent de faire l'ascension du Mont Blanc et de le faire pour une association, à l'aide de sponsors, tout en permettant à une personne porteuse de handicap de faire l'ascension avec elles. Elles connaissent Arthur Du colombier à qui elles ont proposé l'aventure.

L'intérêt pour nous étant qu'à cette occasion, il y aura médiatisation et communication à propos de la choroïdérémie et également, pourquoi pas, quelques dons.

Belle aventure humaine aussi en perspective !!!

Le rapport moral est adopté à l'unanimité

II. Rapport financier

Le rapport financier est présenté par Françoise LEVY est **approuvé à l'unanimité.**

III. Election du bureau

Les trésorières, Françoise Lévy et Marie Zisswiller, quittent le bureau. Thomas Volle et Mathilde Mancel se présentent pour les remplacer.

Benoît de La Fouchardière quitte également le bureau et Nathalie Moitrier se présente pour le remplacer au poste de secrétaire adjoint.

Le nouveau bureau est élu à l'unanimité.

Postes	Bureau 2018	Bureau 2019
Présidente	Marie-Catherine Grès-Faure	Marie-Catherine Grès-Faure
Vice Président	Gérard Mancel	Gérard Mancel
Trésorière	Françoise Lévy	Mathilde Mancel
Trésorière adjointe	Marie Zisswiller	Thomas Volle
Secrétaire	Françoise Leclercq	Françoise Leclercq
Secrétaire adjoint	Benoît de La Fouchardière	Nathalie Moitrier

IV. Résolutions et décisions de financement

Nous approuvons à l'unanimité le versement à Viki des :
34000€ (déjà votés en 2018) et **40000€** pour 2019.

Nous approuvons également le versement de **10000€** à I-Stem, une fois vérifié quel est leur programme de recherche et son intérêt pour nous.

La séance est levée à 18h

Paris le 30 mars 2019

La Présidente

Marie-Catherine GRES-FAURE

La secrétaire

Françoise HENNION-LECLERCQ