



# **Compte Rendu de l'Assemblée Générale** **France Choroideremie**

**12 mars 2022**

**Montpellier**

Nombre de présents : 22 dont 5 en visio conférence

Nombre de pouvoirs : 20

Nombre de voix : 47

Présidente de séance : Marie-Catherine GRÈS-FAURE

Secrétaires de séance : Françoise Hennion-Leclercq – Nathalie Moitrier-  
Stéphanie Carballal Bernet

# **I. Présentation du rapport moral par la Présidente, Madame Marie-Catherine GRÈS-FAURE**

## **➤ Du côté de France Choroidérémie**

- ❖ **La dernière AG a eu lieu en septembre 2021 à Paris.**
- ❖ **BIOGEN : pourquoi l'arrêt de la phase 3 de l'essai clinique ?**  
*Stéphanie Rosenblatt, Benoît Grès, Thomas Volle.*  
Aucune réponse n'ayant été donnée, nous comptons sur l'intervention du professeur Mac Laren pour apporter quelques réponses.
- ❖ **Sparing Vision : échanges avec Daniel Chung et Laure Blouin**  
*Stéphanie Rosenblatt, Thomas Volle.*
- ❖ **XV-XX et Institut de la vision : rencontre à Paris avec Isabelle Audo**  
*Serge Picaud /Stéphanie Rosenblatt, Benoît Grès.*
- ❖ **Filière Sensgène** *Benoît Hennion.*
- ❖ **Journée d'information Sensgène et proposition de courrier aux députés, Balthazar**  
*Nathalie et Nicolas Moitrier.*
- ❖ **Demande de modification du 66% déductible des impôts suite aux dons associatifs en cette période de crise sanitaire.**  
*Benoît Grès. Pas de retour.*
- ❖ **Nouvelles plaquettes FCHM 2021, collaboration avec la FFN**  
*Marie-Catherine Grès-Faure et Jean-Yves F.*
- ❖ **Une newsletter trimestrielle** *Thomas Volle, Stéphanie Rosenblatt, Marie-Catherine Grès-Faure.*
- ❖ **Rencontre du Club Kiwanis et présence de FCHM au Salon du chocolat de Montpellier** *Marie-Catherine Grès-Faure, Jeanne-Marie G, et Viki Kalatzis.*
- ❖ **Interlocuteur privilégié des patients CHM** *Gérard Mancel.*

- ❖ **Rédaction CR** Stéphanie Carballal Bernet, Françoise Hennion-Leclercq, Nathalie Moitrier.
- ❖ **Trésorerie** *Mathilde Mancel, Thomas Volle.*
- ❖ **Visibilité Site** *Gwladys Marhic.*
- ❖ **Groupes de travail et Table ronde scientifique.**
- ❖ **Création d'un groupe whatsapp France Choroidérémie** (lien envoyé aux adhérents).

### ➤ **Du côté des adhérents**

- ❖ Course des héros : Théotime, Cyrielle, Gwladys et Jean Yves, juin 2021.
- ❖ Jacques Tuset et ses évasions.
- ❖ Traversée du Lac Lemman en papillon par Philippe Perez.
- ❖ Arthur au Marathon de New-York.
- ❖ La Six Fours Swim Cup avec l'AS Cachalots.
- ❖ Bain de Noël Salagou, deuxième édition.
- ❖ Pierrot le Zygo et sa Team FCHM.
- ❖ Marché de Noël St Etienne de Gourgas.
- ❖ Pas de rassemblements dans le contexte de crise sanitaire.

### ➤ **Du côté des partenaires**

- ❖ **KIWANIS** Montpellier : remise d'un chèque de 500 euros par le président de l'association.
- ❖ **Association bretonne Histoire de voir un peu:** *remise d'un chèque de 10000 euros.*
- ❖ **Représentante de F CHM à la CRF** *Aurélie Harp.*

Intervention d'Aurélie CRF en visio.

C'est une française vivant à New-York, dont certains de ses proches sont membres également de FRCHM.

En tant que porte-parole de LA CRF, elle est d'accord pour dire qu'il faut resserrer les liens internationaux entre associations, permettre aux scientifiques de se rencontrer, échanger et partager leurs données. Il existe déjà aux USA des kits de détection de la maladie et il est mis l'accent sur l'importance de faire tester toute la famille pour établir la progression de la maladie. Viki se déplacera aux USA à la conférence donnée par la CRF. Celle-ci sera retransmise en vidéo et traduite. Aurélie enverra un lien.

## **II. Du côté de la recherche et des essais cliniques**

### **A. Du côté des essais Biogen**

#### **Intervention du professeur Robert McLaren en visioconférence.**



Robert MacLaren, un professeur d'Oxford en Angleterre, travaille sur la choroïdérémie depuis plusieurs années et a lancé une phase 1 de thérapie génique depuis plus de 10 ans. Cette phase ayant démontré la non-toxicité de la thérapie, une phase 3 a donc été possible. L'idée est de traiter le plus grand nombre de patients à travers le monde (environ 130 patients). Cette étude initiée par Night Star a été rachetée il y a 2 ans par le laboratoire Biogen. Or, contre toute attente, en octobre 2021, Biogen a décidé d'arrêter les essais cliniques car l'objectif principal d'un gain de 15 lettres n'était pas atteint.

Viki Kalatzis va nous faire la traduction simultanée de la communication avec le professeur Mac Laren :

En 2009 il s'installe à Oxford et commence un travail en partenariat avec le Dr Miguel Seabra qui, depuis des années, essaye de comprendre cette maladie et avait un modèle de souris sur lequel travailler.

Le professeur MacLaren a d'abord dû développer une technique chirurgicale spécifique pour qu'il n'y ait pas de perte de vision centrale suite au geste chirurgical.

Il a ensuite opéré le premier patient en 2012 et il se rappelle très bien de ce moment très stressant pour lui où le patient l'a rassuré en lui disant qu'il

pouvait faire ce qu'il voulait de son œil du moment que cela avait une utilité pour la recherche. L'opération s'est très bien passée.

Il a fait cet essai clinique sur 18 patients. Sur les 18, 2 ont eu des complications, les autres ont eu une amélioration significative. Il a travaillé en partenariat avec d'autres chercheurs, au Canada, en Allemagne et en Floride aux USA .

A cette époque, ceux qui finançaient les essais ont créé une start up (Night Star) et il a fallu définir le endpoint c'est-à-dire le critère principal d'évaluation. Ils avaient d'abord dit qu'il fallait gagner 2 lignes mais aux USA , la FDA(Food and Drug Administration) a décidé qu'il fallait 3 lignes, l'équivalent des 15 lettres dont on a déjà parlé.

A cette même époque Biogen voulait se lancer dans cette thérapie et il lui était plus facile de racheter des petites compagnies plutôt que de redémarrer de zéro. Biogen a donc racheté Night Star.

L'essai n'a pas été positif selon eux car il n'y avait pas ce gain de 3 lignes et il y avait peu d'évolution par rapport au groupe contrôle, c'est-à-dire les patients non traités. Ils ont admis que cet objectif ne pouvait pas être atteint car les patients injectés étaient à un stade trop avancé de la maladie. Biogen va bientôt publier ses résultats.

Actuellement, des négociations sont en train de se faire afin que des plus grosses compagnies reprennent l'étude en cours. Pour lui aussi, la situation est difficile mais il est plutôt confiant sur le fait qu'une compagnie peut racheter et continuer le programme de Biogen.

En réponse à une question sur le soutien que nos associations peuvent apporter pour favoriser cette reprise, il répond que la communauté Choroïdérémie est certes limitée mais, partout, que ce soit en Europe ou aux Etats-Unis, cette communauté doit se faire entendre et faire comprendre à quel point ces recherches sont importantes pour nous.

### **Question sur les "fameuses 15 lettres ou 3 lignes du endpoint :**

Il faut que les résultats soient vraiment significatifs, qu'ils apparaissent nettement quand on compare le groupe traité et le groupe contrôle (non traité). En Europe, il pense possible de négocier pour que le endpoint soit de 2 lignes.

Il conseille de ne pas faire pression sur la EMA (Agence européenne du médicament, équivalent du FDA américain) et de patienter encore une année. Il est possible d'envisager après, si une compagnie reprend le programme, de retourner vers la EMA et de négocier pour que le produit soit autorisé en Europe même s'il est interdit aux Etat-Unis et cela sans refaire une phase 3.

Le Covid a chamboulé tous les processus réglementaires en matière de médicament et a donc changé les règles.

Il faudrait donc procéder différemment et convaincre ces instances qu'au lieu de faire un essai clinique sur 1000 patients, il faut avoir l'autorisation provisoire d'utiliser ce produit sur les patients et ensuite d'analyser les données pour voir si c'est possible de labelliser le médicament ou pas.

En réponse de D. Chung sur l'âge des patients, il dit qu'ils ont préféré traiter des patients plus âgés pour au moins les stabiliser.

### **Question sur le traitement :**

#### **Est-il "à vie"?**

Pour lui, l'efficacité devrait durer. Il faudrait intervenir le plus tôt possible, à l'adolescence, mais il faut d'abord vérifier l'utilité sur des patients plus âgés. Tous les patients déjà injectés vont continuer à être suivis.

❖ *Discussion suite à l'intervention de Robert Mac Laren.*

### **Isabelle Meunier**

Il y a un point important dans ce que disait le professeur Mac Laren, et le changement des évaluations, le nombre de patients. Dans les maladies rares, on ne peut pas dire on va avoir, comme dans la DMLA 3000 patients à évaluer et identifier des critères significatifs. Il faut peut-être être plus modéré sur le nombre de patients inclus, ce qui peut être un facteur **militant** pour arriver à avoir du significatif à court terme.

### **Un participant**

#### ***A combien estime-t-on le nombre de patients atteints de Choroi'dérémie ?***

Les Rétinites Pigmentaires représenteraient grosso modo **504 000 personnes**. La choroïdérémie reste quand même une entité relativement fréquente dans les maladies rares, le point fort c'est qu'on la reconnaît.

Ce n'est pas le cas de toutes les maladies. Par exemple, si il y a des essais de thérapie génique pour un gène qui s'appelle PDE6B, on ne reconnaît pas

les rétinites PDE6B, on dit qu'elles sont plutôt modérées, que c'est plutôt les adultes, mais il faut aller jusqu'au test génétique. Donc, si le patient n'a pas accès au test génétique, il ne pourra pas être diagnostiqué.

Dans la Choroïdérémie, ce sont les mêmes symptômes qu'une rétinite pigmentaire mais la présentation clinique est totalement différente donc les patients sont plus facilement caractérisés sur les aspects en imagerie et sur la transmission liée à l'X. On va retrouver plusieurs hommes atteints dans une famille avec un maillage par les femmes. De plus, les femmes porteuses du variant pathogène dans le gène CHM ont un aspect également évocateur en imagerie.

Lorsque Christian Hamel s'est interrogé sur quelle thérapie génique développer, il fallait que ce soit un petit gène et que grosso modo cela ne soit pas non plus trop rare et qu'on ait, si possible, des caractéristiques de reconnaissance plus rapide.

#### Réponse de l' Association KIWANIS

C'est simple, il y a 7000 maladies rares, reconnues, la plupart mortelles, et chaque maladie est assez différente. Certaines peuvent être diagnostiquées précocement et permettent de meilleures conditions de vie. Il y en a d'autres qui se présentent un peu plus tard, il n'y a donc pas d'homogénéité ni dans le traitement génétique ni dans le diagnostic des maladies mais il y en a 7000 donc, vous voyez qu'il y a pas mal de population atteinte de maladies rares.

#### Réponse d' Isabelle Meunier

En maladies oculaires isolées, on estime à peu près la prévalence à une personne /4 000 mais c'est un chiffre qu'on donne depuis 20 ans, c'est pour cela qu'aujourd'hui, dans un centre de référence, on doit inclure nos patients dans une base de données qui s'appelle BAMARA. Cela permet d'évaluer notre activité mais c'est un moyen de dire tant de patients ont une choroïdérémie génétiquement prouvée et cela va nous permettre de progresser dans le temps. En France, il n'y a que les centres de référence qui le font donc, un patient qui ne viendra pas dans un centre de référence ne sera pas répertorié dans cette base nationale. La filière Sengène veut aussi étendre cette base de référence au niveau européen. C'est aussi important

qu'on ait cette évaluation pathologie par pathologie à l'échelle de la France et de l'Europe.

### Association Kiwanis

Sinon les laboratoires pharmaceutiques s'en remettent toujours au rapport bénéfices/coûts et comme les maladies rares n'atteignent qu'un certain pourcentage de la population, il y a beaucoup de labos qui ne s'y intéressent pas. Donc c'est la recherche qui est la plus importante dans ces maladies rares, les grands laboratoires mettront toujours en balance les possibilités de profit par rapport au nombre de patients.

RPE65 a été la première thérapie développée parce qu'on avait découvert un modèle canin naturellement atteint de cette affection (un chien Briard en l'occurrence). A l'époque, on ne savait pas travailler sur les cellules avec des capacités de dédifférenciation/différenciation cellulaire permettant les organoïdes, les tissus vivants luminants donc, il fallait un modèle animal. RPE65 a été la 1ère thérapie génique qui a été validée avec une Autorisation de Mise sur le Marché (sous le nom Luxturna) mais, finalement, on se rend compte pour Novartis qui a racheté ce brevet, que c'est très peu de nouveaux patients par an à traiter.

A mon avis, cela a laissé une marque pour les labos qui se disent attention, que ça ne concerne que très peu de patients, et cela a aussi un petit arrière-fond qui pénalise la recherche. Comme ils ont vraiment cette obligation de rendement, cette injonction est devenue pérenne parce que RPE65 a probablement refroidi pas mal de labos qui se disent que même si l'on va jusqu'au bout, il y a peu de patients et il faut y arriver.

Or, dans d'autres entités comme la Choroïdérémie, le nombre de patients est plus élevé mais, à court terme, l'efficacité du traitement reste difficile à démontrer.

Alors, sur quoi peut-on insister ? A mon avis, il faut changer les mentalités. On peut valider et donner une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) temporaire en disant que l'on ne peut pas atteindre le nombre de patients significatif d'emblée, on ne peut pas l'avoir, sur des maladies rares, laissez-nous avancer, progresser, ne fermez pas les portes, il faut changer d'état d'esprit.



Il faut dire aussi qu'un patient chez qui on stabilise la vision centrale, outre le bien-être individuel qu'on lui procure, on lui permet de rester toujours impliqué dans la société. Quand on a voulu évaluer les injections intra-vitréennes dans la DMLA, on a constaté que c'était très coûteux : des injections de 1000 € toutes les 4 semaines. Qu'a-t-on fait à un moment donné pour mettre une certaine pression ? Ce sont les Suisses qui l'ont fait. Ils ont évalué le coût d'un patient de 70 ans qui a 1/20ème, versus le coût d'un patient de 70 ans qu'on a maintenu à plus de 5/10ème à coup d'injections intra-vitréennes à répétition, certes coûteuses. Il s'avère que le rapport Bénéfice/ Coût pour la société est en faveur du traitement qui permet au patient de garder son autonomie, et c'est ça aussi qu'il faut argumenter.

## **B. Du côté de Sparing Vision**

**Présence physique et intervention de Monsieur Daniel Chung, directeur médical de Sparing vision et de Laure, associée directeur de la communication scientifique.**



Daniel Chung est un ophtalmologue qui a participé activement au développement de Luxturna (médicament de thérapie génique indiqué dans le traitement des patients adultes et des enfants présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65). Il a également travaillé auparavant à l'université de Pennsylvanie et chez Spark durant 6 ans où il a eu

l'occasion de participer à des essais sur la Choroïdérémie.

Laure Blouin travaillait, avant d'être chez Sparing, dans une Biotech parisienne qui est en cours de développement d'un médicament pour une autre maladie rare.

Résumé de l'intervention en anglais de Daniel Chung traduite par Laure Blouin :

➤ ***présentation des étapes à suivre pour aller du laboratoire au traitement du patient.***

Il existe 5 étapes :

1. Trouver une idée pour une thérapie. Cela vient généralement des scientifiques ou médecins.
2. Prouver son innocuité dans un modèle cellulaire ou animal.
3. Tester chez l'humain.
4. Monter un dossier pour demander l'approbation réglementaire auprès du Conseil (EMA en Europe, FDA aux USA et DMPA) exemple pour Luxturna : approbation à 18 voix/18.
5. Commercialisation et négociation du remboursement qui est différent d'un pays à un autre (USA : assurance privée).

Il existe 3 phases de développement clinique :

phase 1 : montrer l'innocuité chez l'humain sur un petit nombre de patients.

phase 2 : montrer l'innocuité sur un groupe plus important ( 20 à 30 patients)

phase 3 : (la phase pivot) démontrer l'efficacité d'un point de vue statistique à partir du "endpoint".

Pour les maladies rares, les phases 1 et 2 sont parfois combinées car peu de sujets. L'approbation de la thérapie génique, bien que difficile, est possible.

➤ ***Le travail de Sparing Vision : présentation d'un produit qui pourrait dans le futur être applicable à la CHM***

Sparing est une entreprise qui vise à soigner les maladies de la rétine. A l'heure actuelle, environ 300 gènes sont recensés comme causant des maladies rétinienne, 270 sont clairement identifiés.

Elle s'intéresse particulièrement à la partie centrale de la rétine où les cônes sont les plus concentrés car un des objectifs majeurs de Sparing est de sauver l'acuité visuelle.

Pour rappel :

Il existe deux types de photorécepteurs impliqués dans la vision : les bâtonnets et les cônes. Les photorécepteurs à cônes situés au centre de la rétine, des photorécepteurs à bâtonnets en périphérie de la rétine. Les cônes sont responsables de la vision de jour, la distinction de la couleur et de l'acuité visuelle.

LA RP (rétinite pigmentaire) et la CHM (choroïdérémie) ont en commun la perte des bâtonnets principalement situés en périphérie avec préservation des cellules centrales un peu plus longtemps avec en plus pour la CHM la dégénérescence de ces cellules de l'épithélium pigmentaire.

➤ **Les objectifs de Sparing vision :**

Ils sont de :

- Préserver les photorécepteurs en évitant leur dégénérescence : le photorécepteur reçoit la lumière et la traduit en signal électrique qui est directement transmis au cerveau. C'est le cerveau qui dit ensuite "vous êtes en train de voir "

De ce fait, la dégénérescence des photorécepteurs entraîne donc la perte de la vision.

- Ralentir la progression de la perte de ces photorécepteurs indépendamment des gènes affectés par la maladie.

2 investigateurs de l'institut de la Vision : Jose Sahell et Thierry Leveillard ont identifié un facteur qui est produit par les bâtonnets à la périphérie de la rétine. Ils l'ont appelé : facteur de viabilité des cônes dérivés des bâtonnets.

<https://sante.lefigaro.fr/article/restaurer-la-retine-c-est-pour-bientot/>

***Mais si tous les gènes impliqués dans la RP contribuent à la dégénérescence des bâtonnets, pourquoi les cellules centrales de la rétine finissent-elles par mourir ?***

C'est parce que les bâtonnets sécrètent des facteurs qui contribuent à la survie de ces cellules centrales. Mais si les bâtonnets dégénèrent alors plus de sécrétion de ces facteurs qui aident à la survie des cônes et c'est pour cela que l'approche de Sparing est indépendante de la mutation qui cause la RP. Peu importe pourquoi les bâtonnets dégénèrent !

Le mécanisme d'action du produit thérapeutique proposé par Sparing (RVCVF) est compliqué et eux-mêmes ne comprennent pas tous les tenants et aboutissants. Cela implique le métabolisme du glucose et donc la survie des photorécepteurs cônes.

Il existe de nombreuses publications sur ce sujet dans la littérature scientifique.

➤ **Où en est Sparing des étapes du développement du RVCVF?**

Ils ont étudié l'effet du RVCVF sur différents modèles de rongeurs. Bilan = le RVCVF est bien capable de préserver la fonctionnalité des cônes. L'étape de preuve de concept chez l'animal est donc bien terminée.

Ils sont donc prêts pour des essais en fin d'année chez des premiers patients atteints de RP.

Néanmoins, ils espèrent, si les résultats sont concluants, pouvoir essayer dans un second temps ce traitement dans la CHM.

Avec leur approche, ce n'est pas très important que le gène affecté dans la RP ne soit pas le même que dans la CHM. Le traitement devrait être applicable à tout patient quel que soit leur cause.

Deux points semblent importants pour que cela puisse se faire :

- Reste à savoir quel est le meilleur critère d'évaluation pour prouver une efficacité du traitement dans une période de temps relativement courte (ce que l'on appelle déterminer une preuve de concept).
- Trouver un financement car ils n'ont pas en interne les financements nécessaires pour commencer les développements cliniques dans la CHM, même s'ils y pensent fortement.

Il y aurait donc potentiellement une nouvelle approche thérapeutique pour la CHM.

A l'issue de l'intervention de Dan, plusieurs questions ont pu être posées :

### ***Comment avoir cette preuve de concept qui vous manque ?***

On imagine souvent qu'en ayant une preuve de concept pour la RP on pourrait s'en passer d'une pour la CHM mais la CHM est différente de la RP dans le sens où elle affecte les photorécepteurs comme la RP mais aussi les cellules de l'épithélium pigmentaire.

Et la cellule cible pour produire un facteur de survie serait l'épithélium pigmentaire.

Donc, l'approche de l'essai clinique avec RVCVF serait de cibler les cellules de l'épithélium pigmentaire afin qu'elles produisent à la place des bâtonnets le RVCVF.

Pour que cela puisse être fait, il faudrait, selon Dan, obtenir le modèle animal de la souris chez le Dr Miguel Seabra.

### ***Et cela serait-il envisageable de travailler à partir des cellules produites ici sur l'Inserm avec Viki ?***

Ce serait probablement possible parce que la preuve de concept pour la CHM qui a été faite chez Spark a été faite sur un modèle cellulaire et non animal.

### ***Combien cela coûterait ?***

Dan est resté évasif expliquant, qu'habituellement, c'est l'entreprise de Biotech qui fait des levées de fonds elle-même. Cela ne relève pas de lui mais plutôt du PDG de Sparing.

Il pense qu'un partenariat pourrait être envisageable si on arrivait à apporter la preuve de concept sur un modèle cellulaire. Cela pourrait peut-être aider à demander un financement au PDG pour commencer des essais sur la CHM. Malheureusement, les considérations financières sont à prendre en compte . On peut commencer les essais en phases 1 et 2 sans avoir de preuve d'efficacité mais il va falloir qu'en phase 3 cela soit prouvé

### ***Que peut faire l'association pour vous convaincre ou vous aider à envisager l'essai chez des patients atteint de CHM ?***

Finalement, ce sont toujours les données qui vont aider à la prise de décision. La CHM, bien qu'étant une maladie rare, reste une des maladies les plus communes dans le champ des maladies héréditaires de la rétine. Cela est donc relativement attrayant pour des entreprises comme Sparing.

Le PDG a demandé à voir des données précliniques mais la question qui reste en suspend c'est comment faire la preuve de l'efficacité en clinique pour la CHM.

L'entreprise a besoin de savoir si il est possible d'aller jusqu'au bout de ce développement avec un plan d'action déjà tracé à l'avance.

Donc, à l'heure actuelle, il nous donnerait deux recommandations :

- se mettre en contact avec d' autres associations dans le monde (CRF, Mickael Mannsfeld, Japon...) pour faire entendre notre voix et créer un réseau.
- continuer d'aller chez l'ophtalmologue pour qu'on puisse collecter des données sur la progression de la maladie afin de mieux comprendre sa progression naturelle (sans traitement).

Cela permettrait peut-être de découvrir un marqueur de l'évolution de la maladie que nous n'avons pas actuellement.

## **C. Du côté de l'INSERM et du CHU**

### **Intervention d'Isabelle Meunier**

Le Professeur Meunier rappelle le principe de la thérapie génique et explique pourquoi elle s'applique à des maladies récessives ou à des maladies liées à l'X et pas à des maladies dominantes. (cf ci-dessous en bleu pour plus de détail)

[principe de la thérapie génique](#) : apport de la protéine qui ne fonctionne pas à la cellule visuelle. Le gène qui code cette protéine est véhiculé avec un

transporteur qui souvent est un virus (un AAV). Le virus utilisé pour transporter la copie du CHM est apparenté et similaire à celui qui a été utilisé pour LUXTURNA. Ces AAV ne peuvent porter que des petits gènes.

#### maladie dominantes/récessive/liée à l’X :

Dans la maladie dominante, quand une copie est altérée, la maladie s'exprime. Une copie abîmée va neutraliser souvent la bonne copie et elle est toxique en s'associant à la bonne copie. Donc, si une thérapie est réalisée, un apport de protéine normale est effectué et est disponible pour la protéine mutée qui “devient” encore plus toxique.

Dans la majorité des cas des maladies dominantes, la thérapie génique n'a donc pas de sens.

Dans une maladie récessive, les deux copies sont souvent altérées donc, il y a un défaut, une insuffisance de la protéine, d'où l'intérêt de la thérapie génique.

La Choroïdérémie est un bon domaine d'application de la thérapie génique car le CHM est un petit gène, la maladie est “facilement” reconnaissable et elle est liée à l’X.

Le ralentissement actuel de la thérapie génique peut s'expliquer car c'est un investissement très lourd : faire le vecteur, l'élaboration même du produit et après dans l'évaluation clinique. En effet, dans les maladies rares il y a peu de patients. Il faut démontrer et faire la preuve du concept mais ce sont des maladies qui évoluent lentement.

Le professeur Meunier rappelle que lors de l'étude observationnelle -qui a précédé la thérapie génique- les patients avaient été suivis sur 2 ans et il n'y avait pas eu de grandes différences sur les critères d'évaluation pendant cette période.

L'évaluation de la thérapie génique doit se faire sur une plus longue période, et les promoteurs n'avaient pas anticipé sur la durée de l'étude pour avoir quelque chose de pertinent.

Le professeur Meunier explique que l'observation de l'évolution de l'acuité visuelle des 9 patients Français traités montrerait une “tendance positive” de la thérapie génique. En effet, l'écart (de l'acuité visuelle) entre les deux yeux se réduit, sachant que l'œil traité était le plus faible.

Ce traitement reste encourageant et l'intervention du professeur MacLaren aussi. Il souhaite poursuivre le suivi des patients traités. Le professeur Meunier avertit juste sur le problème du coût de ce suivi (il faut le financer) et surtout de la méthodologie de suivi. En effet, lors de la discussion avec le

docteur Audo du 15/20 en ateliers, les centres de références impliqués dans l'étude pensent qu'ils ne pourront pas prendre le temps pour réaliser les examens de suivi (micropérimétrie) car c'est trop long à réaliser et très compliqué à maintenir/répéter (car fluctuants). Pour le professeur Meunier, il est important que le professeur MacLaren coordonne le suivi des patients traités.

### **Les autres alternatives à la thérapie génique :**

- Neutraliser une protéine mutée (ce qu'on appelle un "saut d'exon"). Cette technique va neutraliser la protéine finale. Elle se fait en agissant sur l'ARN messager via les ARN interférents qui sont de tous petits fragments qui se baladent dans le cytoplasme ou le noyau et qui vont neutraliser certaines quantités d'ARN messager. L'objectif est de couper ou de neutraliser les zones de production de la protéine.

Le professeur Meunier illustre avec le syndrome de Usher et la protéine codée par le gène USH2A, indispensable pour le fonctionnement des photorécepteurs. Les expériences réalisées sur un tout petit poisson (zebrafish), montre que lorsque l'exon 13 est enlevé de la protéine USH2A (c'est une protéine qui va faire 1,2,..12, ,14..,73 )=> elle fonctionne.

En fait, à partir du même gène, une protéine peut être codée différemment. Et, donc, la protéine codée par le gène USH2A sans l'exon 13, c'est ce que l'on appelle des protéines avec un épissage différent. Épissage = on peut fabriquer différentes protéines en ayant le même gène.

L'application à la Choroïdérémie est compliquée car il faut cibler des zones très précises et spécifiques. L'appliquer à la Choroïdérémie signifie qu'il faudrait faire le "design" de cette petite structure d'ARN très courte, mutation par mutation, pour aller neutraliser telle et telle mutation. Puis, observer les effets après avoir coupé la protéine afin de déterminer si la protéine est néanmoins fonctionnelle.

Cette alternative à la thérapie est moins coûteuse à mettre en place par contre, il est nécessaire d'avoir un essai clinique par "design".

- Thérapie par apport de facteur de survie des cônes  
Le professeur Meunier revient sur la présentation du traitement mis au point par Sparing Vision. Les bâtonnets ne sont pas traités, on traite la souffrance des cônes en leur apportant ce facteur de survie. C'est totalement indépendant du gène. Dans certaines rétinites pigmentaires,



les cônes ne sont pas du tout affectés par la mutation car le cône ne va pas utiliser la protéine codée par ce gène. Et pourtant, il y a, à un moment donné, une perte des cônes centraux. On peut donc dire que cette thérapie sera très efficace dans les rétinites pigmentaires avec des variants dans des gènes utilisés uniquement par les bâtonnets. Dans ce cas, le facteur de survie permettra de maintenir les cônes qui ne dégènèrent pas. Dans les autres rétinites pigmentaires où la mutation affecte un gène utile à la fonction des bâtonnets et des cônes, le traitement retardera l'atteinte centrale en apportant des facteurs de survie mais n'empêchant pas la dégénérescence des cônes. La transposition à la Choroïdérémie est pertinente car la thérapie génique et/ou ce facteur de survie stabilise/maintient le centre. Dans ces traitements, on va apporter le codage pour produire ce facteur de survie à l'épithélium pigmentaire qui est un peu touché dans la Choroïdérémie. L'épithélium pigmentaire est une cellule qui travaille énormément, elle est totalement dédiée aux photorécepteurs, a une grosse charge de travail et cela permet de gagner du temps en maintenant une fonction visuelle (maintenir une fonction des cônes même si les bâtonnets ne sont plus là pour apporter ces facteurs trophiques).

“En conclusion” :

La thérapie génique a quand même cet intérêt dans les maladies récessives ou liées à l'X, avec des gènes de petite taille, de cibler tous les patients pour lesquels est impliqué ce gène. C'est probablement l'indication préférentielle dans la Choroïdérémie où il y a de nombreuses mutations très différentes d'un individu à l'autre. Mais il y aura peut-être d'autres alternatives issues des autres pathologies. Et, par exemple, dans l'approche mise au point par Sparing Vision, il faut être attentif et prêt pour dire “oui c'est quelque chose qui a du sens et oui on est là !”

Questions :

1. Est-ce que les thérapies “facteur de survie” et géniques sont complémentaires ? C'est-à-dire, peut-on commencer en ralentissant (voir arrêter) l'évolution, et ensuite envisager la thérapie génique ?

Pour le professeur Meunier, c'est une question compliquée.

- si phase d'essai clinique :  
probablement NON car la notion d'antécédent d'une thérapie peut être un critère d'exclusion. Dans la phase d'essai clinique, c'est un



traitement qui est évalué PAR la combinaison des 2. Donc, en général, on traite des patients qui sont vierges de traitement.

- si autorisation de mise sur le marché des 2 traitements :

Une fois que l'essai clinique est fait, il n'y a pas à priori d'antagonisme. Le professeur ne voit pas en quoi cela pourrait être contre indiqué. Cela serait à établir par les autorités de régulation parce que, dans les 2 cas, ce sont des thérapies géniques et des traitements extrêmement coûteux. Viki intervient et explique que l'inquiétude serait que l'injection soit effectuée par un AAV. L'oeil est une enveloppe immunitairement très protégée et quand on injecte un AAV, l'oeil reçoit un signal et il peut produire des anticorps. Et, donc, si vous représentez cet AAV, votre rétine va le considérer et voir qu'elle l'a déjà rencontré, des anticorps risquent d'être produits et l'AAV neutralisé.

Si autre oeil, pourquoi pas. Discussion sur la diffusion du produit injecté d'un oeil à l'autre. Il est précisé que cette diffusion a été uniquement observée dans la maladie de Leber car diffusion possible via le nerf optique.

2. Question sur les cellules souches, peut-il y avoir des espoirs dessus ? Patch utilisé pour les DMLA, testé actuellement sur les Rétinites Pigmentaires.

Le professeur explique que le patch est utilisé pour des maladies assez avancées mais avec des couches encore intactes afin que la rétine puisse survivre.

Souvent, ce ne sont que des patches d'épithélium pigmentaire, ça apporte de l'épithélium mais cela n'apporte pas des cellules visuelles (des photorécepteurs) qui donnent l'information. Cela peut être une substitution à un moment donné pour préserver une zone où il y aurait une souffrance de l'épithélium pigmentaire. Car quand on apporte des photorécepteurs soignés, guéris sous la rétine, on ne sait pas vraiment leur donner l'ordre de se connecter.

On ne peut pas en apporter un grand nombre et seulement 1% des photorécepteurs apportés se connectent. Le souhait est que les photorécepteurs se positionnent au bon endroit et se connectent à 100% avec les cellules bipolaires (deuxième neurone qui transmet le signal visuel créé par les photorécepteurs).

Il existe aussi une autre approche de traitement, l'optogénétique. On considère que le photorécepteur n'est plus là. On va rendre sensible à la lumière le deuxième neurone (la cellule bipolaire) , voire le troisième

neurone transmetteur du signal visuel à savoir la cellule ganglionnaire. Mais on court-circuite un ou deux niveaux de codage transfert du signal visuel => qu'est-ce que ça sera comme type de vision, on ne sait pas. L'idéal serait d'apporter des patches d'épithélium pigmentaire, des cellules photorécepteur traitées, soignées d'où l'intérêt d'un diagnostic génétique : savoir où corriger le gène, de placer les patches soignés sous la rétine et savoir leur donner l'ordre de se connecter. Avec aussi l'objectif de maintenir un apport suffisant de la choroïde qui doit être là pour pouvoir favoriser des échanges et bien accueillir l'épithélium pigmentaire parce qu'entre la choroïde qui est l'éponge nourricière et l'épithélium pigmentaire il y a ce qu'on appelle une barrière qui isole et protège l'œil. Mais il passe quand même des choses pour l'alimentation des photorécepteurs. Donc il faudra peut-être aussi améliorer ce passage pour lui permettre de maintenir des échanges mais ne pas trop rendre perméable cette barrière qui a un rôle protecteur.

### Intervention de Viki Kalatzis, directeur de recherche

Viki fait un rappel sur l'état actuel de ses recherches. Elle travaille sur la compréhension de la choroïdérémie : pourquoi la rétine devient malade ? Actuellement dans la choroïdérémie, on connaît le gène, la protéine mais on ne sait pas pourquoi il y a dégénérescence des cellules rétiniennees. Viki rappelle que leurs travaux consistent à comprendre ce qui se passe dans les cellules rétiniennees. Ils génèrent des modèles humains à partir de la peau des patients pour générer des cellules souches afin de réaliser des modèles d'épithélium pigmentaire et, actuellement (depuis 3-4 ans), des modèles d'organoïdes qui contiennent des photorécepteurs. Ils commencent à avoir des résultats intéressants avec les organoïdes comme modèles pour les maladies rétiniennees. Ils ont commencé par faire l'étude sur l'épithélium pigmentaire de la Choroïdérémie car ils avaient des modèles et des tests fonctionnels. Les fonctions de l'épithélium sont nombreuses et elles sont dédiées à la sauvegarde des photorécepteurs. Ces fonctions sont réalisées par l'échange d'ions via les canaux sans membranes présents dans chaque cellule. Les mouvements ioniques sont très importants pour plusieurs fonctions de l'épithélium pigmentaire. A la suite d'une publication scientifique publiée en 2015, Viki a eu l'idée qu'il y avait peut-être un problème avec les canaux qui font entrer le calcium dans les cellules. Ce travail a été réalisé dans le cadre de la thèse de Zour débutée

il y a 3 ans, et qui se terminera en juillet de cette année. Pour rappel, France Choroïdérémie a financé les 2 premières années de thèse, la 3<sup>ème</sup> année a été financée par la CRF et les 6 derniers mois (à hauteur de 15 000 euros pour la thèse et 10 000 pour le fonctionnement) par FC. Les premiers résultats montrent qu'il y a un problème de canaux calciques dans la Choroïdérémie : les canaux font entrer du calcium et un signal permet normalement de fermer l'accès mais, dans la Choroïdérémie, l'accès n'est pas fermé et ils ne savent pas encore pourquoi. Les données montrent aussi que d'autres fonctions de l'épithélium sont perdues.

Les premiers résultats ont été présentés en février à la CRF. C'est une nouvelle piste pour comprendre la Choroïdérémie et surtout envisager de nouvelles molécules thérapeutiques. Dans le cas des canaux calciques on pourrait envisager de proposer des molécules pharmacologiques pour les moduler différemment afin qu'ils se ferment et que les cellules marchent mieux.

Viki a demandé à la CRF le financement pour une année de post-doc, permettant de poursuivre le travail démarré en thèse. Le financement a été accepté et ce travail de post-doc débutera en septembre.

Marie-Catherine souligne que Viki a reçu cette année le prix Alfred Kastler, décerné par la fondation des droits des animaux. Viki a présenté son travail de 10 années sur l'épithélium pigmentaires, les organoïdes..., et a expliqué qu'elle n'utilisait actuellement que des modèles humains et pas animaux. Les membres de l'association l'applaudissent.

### **III. Rapports financiers**

Thomas Volle présente le bilan financier de 2021 qui est approuvé à l'unanimité.

Les recettes sont en baisse, notamment du fait de la pandémie qui n'a pas permis d'organiser d'évènements et a eu un impact certain sur les dons. Afin de trouver des donateurs, il est nécessaire d'avoir des projets précis, comme celui avec SpringVision, qui permettent de motiver les donateurs.

### **IV. Election du bureau**

Stéphanie Carballal Bernet se propose d'aider les secrétaires.

Le nouveau bureau est élu à l'unanimité.

Postes	Bureau 2021	Bureau 2022
Présidente	Marie-Catherine Grès-Faure	Marie-Catherine Grès-Faure
Vice président	Gérard Mancel	Stéphanie Rosenblatt Gérard Mancel
Trésorière	Mathilde Mancel	Mathilde Mancel
Trésorier adjointe	Thomas Volle	Thomas Volle
Secrétaire	Nathalie Moitrier	Nathalie Moitrier
Secrétaire- adjointe	Françoise Leclercq	Françoise Leclercq

## **V. Résolutions et décisions de financements**

Prochaine AG en 2023 à Paris

La séance est levée à 17h30

Montpellier le 12 mars 2022

La Présidente de séance

Madame Marie-Catherine GRES-FAURE



La secrétaire

Nathalie MOITRIER

