



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

## **France Choroideremie**

**18 mars 2023**

**Institut de la Vision Paris**

Nombre de présents : 16 (dont 5 en visio conférence)

Nombre de pouvoirs : 7

Nombre de voix : 23

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 Choroïdérémie**

- ❖ Groupe WhatsApp France Choroïdérémie : création suite à l'AG 2022.
- ❖ Lien avec la CRF : avec Aurélie.
- ❖ Lien avec Sparing vision dans l'espoir d'une collaboration avec Viki : lien maintenu par Thomas.
- ❖ Biogen et ses essais : à la recherche d'informations.
- ❖ Réunions mensuelles du bureau.
- ❖ Newsletter : plus régulière, rédigée par Thomas.
- ❖ Projet de soutien Dell. France Choroïdérémie est en cours de référencement afin de bénéficier d'actions que doivent mener les employés de DELL. Ce sont les employés qui choisissent l'association qui veulent soutenir. Stéphanie B. est à l'initiative de ce projet.
- ❖ Lien maintenu avec Michael Langsfield et le congrès en Allemagne.

## **Du côté des adhérents**

Reprise des évènements à la sortie de la crise sanitaire

- Jacques Tuset et ses évasions
- La Six Fours Swim Cup avec l'AS Cachalots : traversée à la nage, 3ème année que cet évènement est réalisé pour France Choroïdérémie
- Bain de Noël Salagou, troisième édition
- Pierrot le Zygo et sa Team FCHM, cours tous les dimanches aux couleurs de France Choroïdérémie
- Concert de Noël, Lodève
- Concours de boule en triplète par Christophe, le 5 juin 2022 à Ploeuc l'hermitage
- J. P Aupy et la galette du Lions Club Royan
- Stéphanie et son équipe sur la nocturne de Nîmes. Cela à permis de faire connaître l'association. Stéphanie relance l'année prochaine le Lions Club de Nîmes qui organise cet évènement.

Marie-Catherine rappelle que le programme national des Lions Club concerne la vue.

## □ **Projets 2023**

- Fédération d'associations, projet en cours

Benoit Grés est en contact avec d'autres associations qui œuvrent pour la choroïdérémie : Aurélie pour la CRF, Mickael Langefeld Retina Allemagne, Paul Pays Bas. Un des objectifs est de réfléchir à comment fédérer toutes les associations nationales. Ils travaillent sur un document qui sera proposé aux associations. L'objectif est que chaque association nationale donne 20-25% de son budget dédié à la recherche à la fédération qui décidera où ira ce budget. Chaque association aura le même poids sur la prise de décision, 1 association = 1 voix. L'idée est :

- que les associations nationales communiquent entre elles et décident en commun d'un montant à allouer à la recherche tout en gardant leur autonomie (75% de leur budget restant).
- de mutualiser certains congrès afin de limiter les sollicitations des chercheurs afin qu'ils puissent garder du temps à leurs recherches.

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

Marie-Catherine rappelle l'importance d'avoir des projets précis afin que nous puissions solliciter des entreprises pour le financement.

### **A. Du côté des essais pharmacologiques**

#### **Intervention de Lyes Toulbi, équipe de *Mariya Moosajee* en visioconférence**

Lyes est doctorant et travaille sur la thérapie génique non virale. L'équipe de Mariya Moosajee travaille sur différentes stratégies pour "empaqueter" le médicament.

L'injection sous rétinienne par transport d'un virus (thérapie génique classique) entraîne des problèmes d'inflammation rétinienne. Comme thérapie alternative, le gène d'intérêt (CHM dans le cas de la choroïdérémie) est ici empaqueté grâce à des nanoparticules. Ils vont permettre de pouvoir être exprimés dans les cellules et compenser les mutations qui induisent la choroïdérémie.

Afin de valider en pré-clinique leurs travaux, ils ont plusieurs modèles à disposition dans leur boîte à outils de chercheurs. Dans l'équipe de Mariya Moosaje, il y en a principalement deux :

- le poisson zèbre. Dans le modèle de la choroïdérémie, ce poisson va avoir une mutation au niveau du gène qui correspond au gène humain CHM. Mais chez le poisson zèbre, cette mutation va avoir un impact multi systémique. En effet les problèmes ne sont pas uniquement sur la rétine mais aussi au niveau de tous les organes. Et donc, ces poissons qui ont cette mutation, ne sont viables que 6 jours

après la fécondation. Ce modèle est quand même intéressant pour étudier les mécanismes de la maladie ou pour tester différents médicaments.

- Le deuxième modèle utilise des cellules directement prélevées chez des patients, c'est-à-dire des fibroblastes, des cellules de peau ou d'autres modèles un peu plus complexes.

Ils introduisent ces ADN circulaires grâce à différentes techniques dans les cellules prélevées et vont exprimer le gène d'intérêt que l'on veut étudier.

Ils ont montré que dans les fibroblastes de patients, il y avait bien une expression qui pouvait durer plusieurs semaines et qu'au niveau de la fonction du gène et de la protéine qu'il produisait, il y avait une restauration de 75 % de sa fonction. C'est très encourageant dans ce modèle cellulaire qui est assez simple mais c'est une première étape.

Ensuite, ils ont testé ces ADN circulaires chez le poisson Zèbre. Ils injectent ces ADN circulaires au niveau de l'embryon du poisson zèbre. Au niveau du poisson zèbre 7 jours après l'avoir injecté, on observe une augmentation de la survie des poissons injectés et la protéine d'intérêt est bien exprimée chez ces poissons zèbres. L'étape suivante a été de tester chez la souris et des injections sous rétiniennes ont été réalisées. Ils ont observé une expression de ce vecteur presque plus d'un an après la première injection dans la rétine.

Pour l'instant, ils utilisent un packaging qui cause un peu d'inflammation et qui n'est pas le plus efficace. Ils ont un peu de toxicité dans la rétine mais ont une expression qui dure plus d'un an, ce qui est très encourageant.

Maintenant dans l'équipe notamment ce sur quoi Lyes travaille, c'est trouver un vecteur qui n'est pas viral et qui puisse empaqueter l'ADN de façon moins toxique et plus efficace dans les cellules qui en ont le plus besoin.

Les autres modèles développés sont des modèles où des cellules de peau sont prélevées chez les patients et transformées en cellules souches. Ces cellules souches ont la possibilité de se transformer en n'importe quel tissu en suivant un protocole précis donc ça peut être des neurones, des cellules de muscle... Dans notre cas ils essayent de les développer en cellules de rétine et notamment de l'épithélium qui tapissent le fond de la rétine qui s'appelle le RPE (épithélium pigmentaire rétinien) afin d'optimiser leurs outils.

Il y a d'autres stratégies qui peuvent être pensées autre que la thérapie génique : des petites molécules qui vont permettre de sauter (corriger la mutation ou provoquer le saut de l'exon) les mutations qui induisent la choroïdérémie. Dans les mutations, il va y avoir des erreurs dans la phrase de l'ADN qui va rendre impossible la lecture par la liseuse de l'ADN. Cette molécule va permettre à la liseuse de l'ADN de pouvoir lire la phrase complète même s'il y a une faute d'orthographe (correction de la faute d'orthographe qui provoque la fin de la lecture). Donc cela pourrait restaurer quelques fonctionnalités. Et notamment une de ces molécules c'est l'ataluren (collaboration avec [PTC Therapeutics](http://www.ptctherapeutics.com)). En effet, 30 % des patients ayant une choroïdérémie ont ces mutations spécifiques qu'on appelle non-sens, ce sont des mutations qui introduisent des « panneaux stop » dans la séquence empêchant la production de protéine qui est anormalement tronquée raccourcie. Ces molécules peuvent être indiquées pour ces personnes qui ont ces mutations-là. Ils ont des données précliniques qui sont encourageantes et qui doivent être testées chez les patients. Une étude débute avec 5 patients : étudie les premiers biomarqueurs pour voir s'il y a des changements intéressants.

En conclusion, beaucoup de travail réalisé en thérapie génique. Leur objectif est de pouvoir avoir des médicaments qui puissent aider. Mais la thérapie génique avec des vecteurs non-viraux nécessite toujours plus d'optimisation afin d'avoir une efficacité convenable et de mieux comprendre les difficultés au niveau de la sécurité ou des effets indésirables que cela peut induire. De leur côté, ils ont des preuves de concepts qui sont intéressants dans le développement des ADN circulaires qui n'utilisent pas de vecteur viral pour la choroïdérémie et pour aussi d'autres maladies qui touchent la rétine et notamment pour le syndrome de Usher. Ces travaux sont en cours de publication. De plus, Mariya conduit actuellement une première étude pour l'utilisation de ces petites molécules qui permettent de contourner ces mutations non-sens.

Vous pouvez suivre Mariya sur Twitter.

Question posée à Lyes :

***Comment l'ADN arrive-t-il dans la cellule ? Arrive-t-il dans le noyau ? Est-ce un mécanisme similaire pour les virus et pour l'ADN circulaire ?***

Oui effectivement il faut que l'ADN arrive dans le noyau de la cellule (là où est contenu l'ADN) pour pouvoir être exprimé.

D'autres thérapies utilisent l'ARN et qui ne doit pas forcément atteindre le noyau.

C'est d'ailleurs pour cela que c'est un peu compliqué.

Les ADN circulaires ne s'intègrent pas dans l'ADN qui est déjà présent. Il reste à côté.

C'est le même cas pour les vecteurs viraux comme les AAV. Une fois que l'ADN est arrivé dans le noyau, il y reste exprimé un certain temps.

***Quelle est votre vision des choses entre la méthode de l'ADN circulaire et la méthode virale ? Quelle est la technique la plus encourageante dans l'avenir ? Quelle est celle qui va arriver le plus vite ?***

N'étant pas clinicien, je n'ai pas toutes les données mais ce que je peux vous dire c'est que au vu de la littérature pour l'instant, les vecteurs viraux en termes de l'arrivée d'ADN et d'expression, sont toujours plus efficaces.

Maintenant, il y a de plus en plus d'outils non-viraux qui sont développés, mais qui pour l'instant pour moi, sont encore derrière les AAV en termes d'efficacité d'expression.

Il existe par exemple l'AAV 7m8 qui a une efficacité très grande, comparé à tout ce que j'ai pu faire avec les outils non-viraux pour l'instant.

Mais il y a toujours cette question aussi de la toxicité qu'il ne faut jamais oublier.

***Sur quelle période l'essai clinique dont vous avez parlé est-il planifié ?***

Je ne sais pas. Si Mariya avait été là, elle aurait peut-être pu vous donner plus d'informations par rapport à ça. Je sais que c'est en collaboration avec PTC Therapeutics et que pour l'instant, il y aurait seulement 5 patients.

*Jusqu'à présent l'évaluation des essais de thérapie génique était basée sur des gains d'acuité visuelle et là vous parlez de biomarqueurs pour évaluer l'essai ? Est-ce bien cela ?*

Il faudrait que je demande à Mariya pour répondre à cette question. Récemment, Mariya a publié une étude sur 25 patients qui sont atteints de CHM et elle les a comparés à 25 personnes du même âge. Elle a ainsi regardé s'il y avait des différences au niveau systémique. On sait que la CHM touche la rétine et qu'il n'y a pas d'effets cliniques sur d'autres organes mais elle a voulu quand même poser cette question et elle a remarqué qu'au niveau de certains systèmes et notamment au niveau des lipides et de certaines petites molécules, il y avait des différences significatives entre les patients et les personnes qui n'étaient pas atteintes de CHM.

Ce qui permettrait peut-être de mieux comprendre les mécanismes et d'avoir des outils systémiques intéressants de suivi.

Lien vers sa publication <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35341685/>

## **B. Du côté de l'Institut de la vision**

### **Intervention de Olivier Goureau**

Olivier Goureau, [dirige une équipe à l'institut de la vision qui travaille sur le développement et la régénération de la rétine](#) (comment peut-on réparer la rétine ?)

L'intérêt de son équipe est de comprendre ce qui se passe dans les maladies qui affectent la rétine et ils s'intéressent particulièrement aux photorécepteurs et à l'épithélium pigmentaire. Les maladies comme la DMLA et les maladies génétiques qui vont toucher les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire (rétinopathie pigmentaire, amaurose congénitale de Leber).

Depuis 10 ans, ils sont une des 1ères équipes du monde à utiliser les cellules souches pluripotentes, découvertes en 2006 par **Shinya Yamanaka, prix Nobel en 2012**.

Ces cellules existent au cours de la formation de l'embryon (au stade du blastocyste) à un stade très précoce. Ces cellules ont deux propriétés :

- Elles sont capables de s'auto renouveler c'est à dire capables de s'amplifier à l'infini, donc pratiquement immortelles.
- Elles sont capables de donner naissance à toutes les autres cellules de l'organisme : cellules du cœur, du cerveau, la peau, du foie... elles font tout.

La découverte de Shinya Yamanaka est extrêmement importante car il a trouvé le moyen de reprogrammer des cellules pour fabriquer ce qu'on appelle des cellules souches pluripotentes induites (cellules IPS).

L'intérêt est de fabriquer de la rétine. Olivier est un biologiste du développement et travaille toujours sur des modèles animaux.

Ce qui est important à retenir c'est que le développement de l'œil se fait de la même façon chez le poulet, chez le poisson zèbre, chez l'humain, chez le singe.

Ils prennent les “fameuses” cellules de la peau, les mettent dans une boîte de culture et ont mis au point un protocole afin de fabriquer des organoïdes. C’est un mini-organe et dans notre cas une mini-rétine qui aura les photorécepteurs mais ne va pas récapituler toutes les fonctions de la rétine d’où le terme de « organoïde ». En fait, ces petites rétines font un millimètre à peu près de diamètre et mettent 200 jours à se fabriquer.

Mais pourquoi c’est intéressant pour les pathologies ?

Les cellules sont fabriquées à partir des biopsies de peau. Et donc les patients qui ont des maladies génétiques sont porteurs de mutations, les cellules IPS et après les organoïdes de rétine fabriqués vont donc avoir la mutation.

Il y a beaucoup de maladies génétiques rétinienne pour lesquelles on n’a pas d’équivalent de modèle animaux (comme certaines rétinites pigmentaires). Et donc, il est impossible de tester des traitements.

Donc là, l’avantage c’est qu’on va fabriquer un petit organoïde qui va être porteur de la mutation et on va essayer de voir si dans cet organoïde, on arrive à avoir “les signes cliniques” (un phénotype). Les patients qui ont une rétinite pigmentaire vont perdre les photorécepteurs : les bâtonnets et après les cônes. Ils ont pu montrer que les organoïdes (fabriqués à partir de la peau des patients atteints) avaient exactement le même phénotype que celui observé chez les patients.

Ce modèle en culture peut être utilisé pour essayer de trouver des thérapies innovantes et de les valider. Par exemple, tester des composés chimiques pour empêcher la mort des photorécepteurs ou utiliser des approches de thérapie génique. Au laboratoire nous avons certaines formes de rétinopathie pigmentaire ou si on amène le gène simple (thérapie génique), l’organoïde redevient tout à fait normal, et on retrouve exactement un phénotype qui est sain.

Olivier donne l’exemple des patients atteints d’amaurose congénitale de Leber, forme de rétinite pigmentaire, avec perte des photorécepteurs, et pour laquelle il n’y a pas toujours de modèles animaux.

Grâce aux organoïdes, la société (ProQR) a observé le même phénotype que chez les patients et développé une forme de thérapie génique qui permet de restaurer un organoïde normal (amaurose congénitale de Leber avec une mutation précise spécifique sur une des deux copies du gène CEP290). Les essais de ProQR n’ont pas atteint les endpoints et ils sont tous arrêtés.

Donc ces systèmes peuvent être utiles pour un grand nombre de pathologies génétiques pour essayer de développer de nouvelles thérapies.

Dans l’application à la choroïdérémie, ça peut être adapté mais un petit peu plus compliqué car il y a l’épithélium pigmentaire qui est également important dans cette maladie. Donc on développe des systèmes plus complexes où on fait des organoïdes et on différencie aussi en plus les cellules de l’épithélium pigmentaire. Cela permet de reproduire le couple épithélium pigmentaire + photorécepteurs, couple essentiel et indispensable à la vision.

## Intervention d'Isabelle Audo

Le professeur Audo revient sur les discussions qui sont en cours avec les agences réglementaires.

Actuellement, des initiatives du réseau des maladies rares européen et de la "Foundation Fighting Blindness" (grande association de patients qui collecte des fonds pour la recherche aux États-Unis) pour discuter avec les agences réglementaires. L'objectif est d'avoir un traitement et ce sont les agences réglementaires qui décident.

Le professeur Audo explique la raison des 2 critères d'évaluations validés par les agences réglementaires :

- le gain de 15 lettres en acuité visuelle :  
Précédent en ophtalmologie avec la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge).  
En effet, dans le traitement de la DMLA humide, il y a une amélioration de 15 lignes d'acuité visuelle.
- la micropérimétrie (champs visuel) :  
Traitement pour le glaucome, amélioration du champ visuel.

Ces pathologies sont différentes de la choroïdérémie, les rétinites pigmentaires et les dystrophies rétinienne qui évoluent lentement. L'objectif dans ces pathologies serait de stopper l'évolution de la maladie. Mais comment documenter la stabilisation pour la FDA et l'EMA ? Discussion avec ces agences réglementaires pour :

(i) déterminer des critères d'évaluation acceptables permettant de dire que la molécule fonctionne.

(ii) discuter des points de contrôle : la FDA et l'EMA, n'acceptent pas pour l'enregistrement des médicaments qu'un œil soit traité et l'autre contrôlé. Actuellement il faut des populations non traitées (histoire naturelle) pour documenter ces différences. Des histoires naturelles (études fournissant pleins de données) sont réalisées mais les agences réglementaires n'acceptent pas ces données rétrospectives.

Dans un essai clinique, il y a un problème de temps d'observation et deuxièmement il faut faire comprendre aux agences réglementaires que l'absence de changement c'est ce que l'on vise au début avant d'avoir une amélioration !

Rappelle qu'ils ont besoin de l'industrie pour financer tous ces essais thérapeutiques. Maintenant bien en amont de l'essai thérapeutique il y a une discussion avec les agences réglementaires pour décrire les objectifs et déterminer s'ils sont prêts à commercialiser par la suite.

Question

***En tant qu'association peut-on avoir un rôle dans ces discussions ?***

Au niveau des associations c'est fondamental et lors de la dernière réunion avec les agences, l'association Retina était présente. La CRF a déjà approché la FDA.



## Intervention de Serge Picaud, directeur de l'Institut

On a beaucoup discuté de la thérapie génique mais de l'autre côté du spectre des nouveautés, en particulier, il y a les domaines de la restauration visuelle.

Dans les travaux précédemment présentés, les thérapies géniques interviennent lorsque les patients ont encore des cônes, même s'ils sont un peu dormants. L'objectif est de les ressusciter grâce à cette nouvelle stratégie où on introduit un canal ionique qui n'est pas normalement dans le photorécepteur afin de les faire fonctionner.

Malheureusement dans beaucoup de ces pathologies les photorécepteurs peuvent complètement disparaître. Dans ce cas-là on essaie de développer des approches pour plutôt stimuler les cellules qui sont en avant des photorécepteurs à savoir

soit les cellules bipolaires,

soit des cellules ganglionnaires, celles qui communiquent avec le cerveau.

A l'institut de la vision travaille

(i) sur les prothèses rétiniennes : un essai clinique est toujours en cours. La [start-up Pixium Vision](#) réalise des tests avec des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Les patients retrouvent une vision un peu en dessous de 1/20 mais il y a une marge de progression, ça leur permet de lire des lettres.

Les prothèses (implant rétinien) développées par Pixium Vision sont des petites puces de 2 mm sur 2 mm qui font 30 microns d'épaisseur (378 pixels dans une image). Ces puces électroniques contiennent des photorécepteurs sensibles à l'infrarouge qui sont reliées à des électrodes.

Leur objectif est d'augmenter le nombre de pixels pour que les patients puissent revoir des visages.

L'évolution – par rapport aux premiers prototypes - est que le dispositif est moins lourd, plus pratique (plus de fil qui relie le boîtier aux électrodes, le patient porte une paire de lunettes).

Et la chirurgie est plus simple : il y a juste à décoller la rétine et mettre l'implant.

(ii) l'optogénétique. Avec l'entreprise GenSight introduit dans les cellules ganglionnaires l'opsine d'algues. L'opsine est la protéine qui permet de déclencher la transformation du signal lumineux en signal électrophysiologique qui peut être transmis au cerveau (appelé la « photo-transduction »). Quand on introduit le gène (une opsine membranaire) on rend les cellules sensibles à la lumière. Dans les neurosciences cela a été une révolution, car les chercheurs se sont mis à rendre n'importe quels neurones sensibles à la lumière. Les tests ont été d'abord réalisés sur l'animal et maintenant il y a des patients en France qui ont pu retrouver une sensibilité à la lumière grâce à l'administration de opsines membranaires. Actuellement, il y a des discussions avec l'entreprise pour voir les améliorations de cette approche. L'idée est de pouvoir stimuler des cellules et avoir une bien meilleure résolution qu'avec des prothèses rétiniennes.

Les choses bougent car en quelques années il y a différentes approches : thérapie génique pour corriger le gène et éventuellement des thérapies indépendantes du gène (comme fait Sparing Vision) et au bout du spectre essayer de redonner de la perception visuelle en utilisant soit des prothèses soit l'optogénétique qui pourraient redonner la sensibilité à la lumière.

## **C. Du côté des essais de l'université d'Oxford.**

### **Intervention de Jasmina Kapetanovic de l'équipe du Professeur Mac Laren.**

La traduction est réalisée en direct par Laure.

Yasmina travaille dans le laboratoire du professeur McLaren à Oxford depuis 6 ans. Elle présente la thérapie génique pour la choroidérémie.

Rappel : la choroidérémie est une maladie liée au chromosome X qui est due aux mutations dans le gène CHM. Des variations de séquence ou des délétions dans ce gène entraînent une déficience de la protéine REP1. REP1 est une chaperonne, elle est impliquée dans le trafic d'autres protéines au sein de la cellule.

Lorsque la maladie progresse, les zones de dégénérescence de la rétine s'étendent. La vision fonctionnelle centrale (la macula et l'acuité visuelle) est souvent préservée jusqu'à la cinquantaine, ensuite on note une perte de la vision centrale plus importante.

L'équipe a conçu 2 sortes d'essais cliniques :

1. **REGENERATE**, vise à régénérer la rétine de patients qui sont dans un stade précoce de la maladie.
2. l'autre, **l'étude STAR (BIOGEN)**, en phase 3, pour traiter des patients avec des fonctions visuelles plus atteintes.

#### **La chirurgie de la choroidérémie :**

La thérapie génique consiste à injecter un vecteur contenant une copie saine du gène CHM sous la rétine, il faut donc décoller la rétine. Or, les patients atteints ont une rétine très fragile. La chirurgie se fait en plusieurs étapes :

1ère étape : détacher la rétine avec une solution saline. Dans cette étape, il y a des effets secondaires sur la vision des patients.

2nde étape : injecter le vecteur de thérapie génique dans la bulle formée par la solution saline.

Pendant la chirurgie, l'équipe est capable de visualiser le décollement de la rétine (par imagerie OCT) afin de s'assurer que le décollement n'étire pas trop la rétine.

#### **Présentation de l'étude STAR :**

160 patients, dans 17 centres différents par le monde, alloués de façon aléatoire dans 3 groupes :

- groupe 1, contrôles, ne reçoit pas la thérapie
- groupe 2, reçoit le vecteur à faible dose
- groupe 3, reçoit le vecteur à forte dose.

Un suivi de 1 an avant l'évaluation des critères principaux et secondaires de l'étude :

Critère principal : gain de plus de 15 lettres après 1 an.

Critère secondaire : maintien global de la vision, proportion des patients ayant gagné 10 lettres ou plus et proportion des patients n'ayant pas perdu plus de 5 lettres.

Un autre critère d'évaluation a été la sécurité et la tolérance du médicament, donc les effets indésirables de la thérapie génique ont été suivis. Le profil global de sécurité et de tolérance est bon avec des effets indésirables oculaires qui étaient légers à modérés.

### **Présentation des résultats de l'étude :**

Critère principal : dans le groupe contrôle aucun patient n'a gagné en acuité visuelle, alors que dans les groupes ayant eu la thérapie il y a eu 4 patients qui ont atteint ce critère de gain de 15 lettres.

Cependant la différence entre le groupe contrôle et les groupes 2 & 3 (doses faible/forte respectivement) n'est pas statistiquement significative.

Critère secondaire :

- proportion des patients ayant gagné 10 lettres, ce critère aurait été un critère valide (signification clinique) pour les autorités réglementaires. Cependant dans le groupe contrôle, 1 patient atteint ce seuil contre 6 dans le groupe 2 et 9 dans le groupe 3. Encore une fois la différence entre les groupes n'est pas significative. Mais si on regarde uniquement le groupe contrôle et le groupe ayant reçu la dose élevée, alors il y a une différence statistiquement significative.
- nombre de patients n'ayant pas perdu plus de 5 lettres  
Un nombre élevé de patients rentrait dans ce critère, mais toujours pas de différence statistiquement significative entre les groupes. Mais si on fusionne les groupes ayant eu la thérapie génique, on observe une amélioration par rapport aux patients n'ayant pas reçu la thérapie génique.

Conclusion : on observe un effet traitement dans les groupes ayant reçu la thérapie génique par rapport au groupe contrôle. Si le critère d'évaluation avait été celui des 10 lettres alors l'essai aurait été réussi.

### **Présentation de l'étude REGENERATE :**

Jasmina codirige avec le professeur MacLaren l'[essai regenerate](#), réalisé à Oxford et Londres.

Les patients inclus ont une bonne vision et les régions de la rétine non endommagées sont encore importantes.

**Critère principal d'évaluation** : le changement par rapport à l'avant traitement, de l'acuité visuelle. L'œil traité du patient est comparé à son œil controlatéral non traité sur 2 ans.

**Critères secondaires** : changement avant traitement dans la fonction visuelle comme la micropérimétrie c'est-à-dire l'évaluation du champ visuel ainsi que l'anatomie de la rétine. Toujours comparaison de l'œil traité au non traité.

Jasmina illustre les résultats sur un patient traité. On observe à 1 an puis 2 ans, une préservation de la zone de la rétine bien fonctionnelle d'un point de vue anatomique et de sensibilité à la lumière.

L'évolution de la maladie étant très lente à deux ans, ils n'ont pas pu voir une différence entre l'œil traité et non traité. Ils vont faire des suivis à 4 ans. Les images de micropérimétrie et en autofluorescence des patients montrent que les zones centrales de la rétine (zones lisses qui fonctionnent) sont préservées par la thérapie génique.

Les prochains essais cliniques vont se concentrer sur le suivi de cette zone lisse de rétine intacte.

Cet essai n'inclut que 30 patients, ce qui est peu pour faire des généralités. Mais ils ont pu voir une différence entre les yeux traités et non traités : la zone préservée est plus importante dans l'œil traité.

La chirurgie pour le traitement de la choroïdérémie est différente de celle d'autres approches où il y a une injection sous rétinienne. Ils vont développer des outils qui vont permettre d'être assisté par un robot pour faire cette chirurgie qui est très délicate. Cet outil qui est en train d'être développé c'est le PRECEYES, système chirurgical qui permet d'injecter très lentement un vecteur sous la rétine.

Questions :

***Sur l'étude Star, on a vu juste un an après. Actuellement nous avons un recul sur cet essai de 5 ans, a-t-on des informations sur ce que cela donne aujourd'hui avec ces 5 années de recul ?***

Jasmina ne peut répondre à cette question.

Les résultats vont être publiés très bientôt.

Tous les patients sont suivis à 5 ans puis inclus dans l'étude SOLSTICE pour un suivi à long terme.

L'essai clinique REGENERATE a été lancé pour voir l'effet de la thérapie sur les patients moins atteints.

***Est-ce que le critère d'évaluation en nombre de lettres vous semble pertinent (5, 10, 15....) ?***

Ce critère est très discuté entre les chercheurs : est-ce un critère valide d'évaluation des thérapies ? L'avantage de ce critère est qu'il est validé par les agences réglementaires, facile à mettre en place et très reproductible. C'est difficile dans les essais cliniques en ophtalmo de faire sans ce critère. L'ennui c'est que l'acuité visuelle est très variable d'un patient à l'autre. Dès le départ, ils savent que certains patients ne pourront pas atteindre ce critère mais c'est impossible d'exclure ces patients dans l'analyse des résultats de l'étude.

***Dans l'étude REGENERATE, les critères d'évaluation semblent différents ?***

L'approche est en effet différente dans cette étude. Dans Star, il fallait un gain de l'acuité visuelle, là il faut un maintien de l'acuité. Les critères secondaires dans REGENERATE seraient atteignables plus tôt -après traitement- que le critère principal. Notamment la préservation de l'anatomie de la rétine. Si c'est observé tôt dans l'essai clinique, on sait que l'on aura un critère d'efficacité. Ce qu'ils ont appris dans ces essais cliniques c'est l'existence de la zone « lisse » encore fonctionnelle. Dans cet essai seulement 5 ou 6 patients avaient encore cette zone lisse de rétine fonctionnelle. Ils pourraient lancer des essais cliniques en sélectionnant en avance les patients qui auraient encore la présence de cette zone lisse. L'idée est de suivre ces patients pour voir si la thérapie génique pourrait montrer un effet quantifiable. La thérapie pourrait aussi préserver les zones autour de ces zones lisses. Mais c'est plus facile de suivre la zone lisse dans le temps, c'est un critère d'évaluation objectif.

### ***Intervention du Professeur Isabelle Meunier***

Le critère du gain de 15 lettres est dérivé du traitement de la DMLA. Mais dans une pathologie dégénérative, l'objectif de gain de 15 lettres ne semble pas cohérent. Ce qui est important, c'est que la chirurgie malgré la fragilité péri-centrale de la rétine, n'a pas montré d'effets toxiques majeurs.

Dans l'essai clinique REGENERATE, il y a la localisation de la fovéa par rapport à l'atrophie. Si l'atrophie est un peu décalée, dans ce cas l'extension de cette atrophie va pouvoir être potentiellement plus asymétrique et plus vers la fovéa et donc induire une baisse de vision. Pour les publications, ils sont actuellement centrés sur la suivi de l'histoire naturelle et donc il y a du retard dans la publication des résultats de la thérapie génique.

### ***Question du professeur Meunier :***

***Dans certains cas, l'atrophie n'est pas centrée autour de la fovéa et est un peu excentrée et donc on peut avoir des patients âgés qui ont toujours une acuité visuelle centrale relativement bonne. Et donc peut-on utiliser l'œil latéral de contrôle quand les patients ont une dissymétrie entre les 2 yeux ?***

Dans l'essai, les patients inclus ont été choisis car ils avaient une bonne symétrie des zones préservées dans les deux yeux.

### ***L'essai REGENERATE a été lancé à quel moment ?***

2016-2017. C'est une phase 1-2 qui vise à évaluer la sécurité et la toxicité du médicament. La phase 3 aura un critère d'évaluation basée sur l'efficacité qui devra satisfaire les agences réglementaires en termes de validité.

### ***Discussions diverses :***

En réponse au Dr Chung sur l'essai REGENERATE, le critère d'évaluation n'est pas une différence entre l'œil traité et non traité qui devait avoir 15 lettres de différences mais un gain dans l'œil traité.

### **Sur le "design" des essais cliniques**

Le "design" des essais cliniques peut ne pas avoir de sens pour les centres cliniques. Par exemple peuvent rapporter avoir vu un effet sur un critère de micropérimétrie à 6 mois mais pour autant l'essai clinique qui suit et qui est censé confirmer ces premiers signaux d'efficacité, lui n'est pas "désigné" autour de ce critère d'évaluation qui était plutôt significatif dans les essais précédents. Il doit y avoir un échange entre les centres qui reçoivent les patients et collectent les données pour être plus réactifs et pouvoir adapter les "design" des protocoles d'études à ce qui paraît le plus intéressant sur le terrain. Malheureusement lorsqu'on conçoit un essai clinique on est tenu de l'évaluer de la façon dont on l'avait originellement pensé. Cela se décide avant d'avoir effectué l'essai clinique. Il y a aussi parfois d'autres impératifs réglementaires qui font que l'on ne peut pas choisir le critère d'évaluation arbitraire. Car certains critères d'évaluation sont valides pour les agences réglementaires, d'autres beaucoup moins.

## **D. Du côté de Sparing Vision**

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

Travaillent sur les dystrophies bâtonnets cônes comme la rétinite pigmentaire.

S'intéressent aux zones de la macula et de la fovéa qui sont encerclées au milieu et concentrent le plus de photorécepteurs cônes (cellules sensibles à la lumière et qui permettent la vision de jour ou en lumière artificielle).

Cette année, les efforts de Sparing Vision, ont porté sur la demande d'autorisation d'ouverture d'un essai clinique à la FDA et en Europe. Ces agences avaient des demandes très différentes. Sparing Vision a donc dû harmoniser les protocoles d'études entre les 2 continents, ce qui n'a pas été facile ! Mais ils sont conscients de ces challenges !

Sparing travaille au développement de thérapie indépendante du gène causant la maladie, qui vise à préserver les cônes, les photorécepteurs.  
Ils travaillent sur la rétinite pigmentaire qui est une maladie qui sur certains aspects ressemble à la choroidérémie mais qui aussi diffère.

Sparing développe 2 thérapies. Ils vont intervenir au stade "perte des bâtonnets" et tant qu'il y a encore des cônes fonctionnels.

Leurs candidats médicaments se situeraient à des niveaux intermédiaires dans l'évolution de la maladie.

Pourraient intervenir plus tard que les thérapies classiques d'augmentation de gène-spécifique (la thérapie génique) au gène muté. Mais aussi plus tôt que des thérapies qui restaureraient une certaine vision pour les patients ayant perdu tous leurs photorécepteurs (comme les approches d'optogénétique).

L'avantage, c'est que même s'il existe une thérapie d'augmentation gène-spécifique, ils pourraient offrir une option thérapeutique à des patients qui sont diagnostiqués plus tard ou qui ne peuvent plus bénéficier des thérapies d'augmentation du gène-spécifique qui doivent être administrées plus tôt dans la maladie. Cela offrirait plus d'options au patient.

### **Programme 1**

Leur candidat médicament est issu des recherches du professeur José Sahel et du Dr Thierry Lévillard de l'institut de la vision. Ils se sont efforcés de comprendre la raison pour laquelle les cônes dégénèrent même s'ils fonctionnent sans avoir besoin de la protéine codée par le gène muté. Ils ont identifiés deux protéines (leur travaux sont publiés) :

- Le RdCVF (facteur de viabilité des cônes dérivés des bâtonnets) est sécrété par les bâtonnets. Il se fixe à la surface des cônes et entraîne une réaction en cascade à l'intérieur du cône favorisant sa survie.

- Le RdCVFL (longue), pas sécrété, généré à l'intérieur des photorécepteurs (cônes et bâtonnets). Cette protéine est un antioxydant très puissant permettant de nettoyer la cellule de ses déchets.

Ces 2 facteurs aident à la survie et au bon fonctionnement des photorécepteurs.

Leur approche est indépendante du variant/gène en cause de la maladie car ce n'est pas important de savoir pourquoi les bâtonnets dégénèrent en premier lieu, ce qui compte c'est que les bâtonnets puissent fabriquer les RdCVF. Leur thérapie va apporter le gène RdCVF à la rétine malade par thérapie génique classique.

Sparing Vision développe leur médicament en commençant par la rétinite pigmentaire car c'est une forme la plus commune de dystrophie bâtonnets cônes.

Le vecteur viral sera injecté sous la rétine (thérapie génique classique). Leur transgène est composé de 2 séquences d'ADN qui codent pour RdCVF et RdCVFL (l'anti oxydant).

Leurs essais sur des modèles animaux ont montré que la progression de la maladie était ralentie, les cônes survivent mieux.

## **Programme 2**

Le deuxième candidat médicament n'est pas encore prêt pour être en essai clinique. Il est basé sur des recherches menées par l'institut de la vision par les professeurs Dalkara et Audo.

A l'intérieur de la rétine, la phototransduction est un procédé par lequel la lumière qui entre dans l'œil est transformée en signal électrique dans la rétine. Ce signal est lui-même transmis par l'intermédiaire du nerf optique dans le cerveau qui dit "on voit".

Ils vont intervenir à un stade de la maladie où les cônes sont toujours présents mais ne sont plus capables de faire la phototransduction car leur segment externe a disparu.

Ils vont apporter le gène GIRK, afin de permettre aux cônes de redevenir sensibles à la lumière.

La preuve de ce concept a été faite à l'institut de la vision sur un modèle animal : la thérapie génique était capable de restaurer une certaine sensibilité à la lumière.

Le deuxième programme est moins avancé. Ce programme vise à restaurer la sensibilité à la lumière de la rétine contrairement au 1er programme qui vise à ralentir la progression de la maladie.

Sparing vision annonce qu'ils viennent d'avoir les autorisations (FDA et EMA) d'ouvrir les essais cliniques pour le programme 1. Le site des Etats-Unis ainsi que le 15-20 en France sont ouverts pour inclure des patients (atteints de la rétinite pigmentaire).

Ils ont hâte d'avoir les résultats de la phase 1-2 de cet essai clinique qui vise à évaluer la sécurité et la tolérance de cette thérapie génique. Si les résultats sont satisfaisants (profil de sécurité du médicament bon) ils pourront envisager d'ouvrir la thérapie à d'autres maladies que la rétinite pigmentaire.

### ***Discussions / questions***

Ne peuvent donner de détails sur les critères d'inclusions des malades dans l'essai clinique, mais l'information est disponible sur [le site clinical trials](#).

Le professeur Audo est responsable du 15/20 pour cet essai.

### ***Discussion autour de la faisabilité de l'approche RdCVF, facteur aidant à la survie des cônes, dans le cas de la choroïdérémie.***

Ils pensent que comme les bâtonnets dégénèrent et donc les cônes, les cellules qui vont rester suffisamment saines et nombreuses dans la rétine pour pouvoir accueillir le vecteur

viral et exprimer le facteur et sécrété le facteur, ce sont principalement les cellules de l'épithélium pigmentaire (EPR).

Dans la rétinite l'EPR dégénère lors de la maladie.

Leur vecteur ne cible pas la EPR, c'est-à-dire ne font pas exprimer spécifiquement à l'épithélium pigmentaire le facteur, c'est n'importe quelle cellule de la rétine. En théorie dans la choroïdérémie on pourrait faire exprimer dans des cellules le facteur qui va aider à la survie des cônes. Cependant, conscient que dans la choroïdérémie, il y a un environnement rétinien un peu moins favorable puisque au-delà de l'EPR la choroïde dégénère également (contrairement au rétinite pigmentaire). Donc ils doivent faire une 1ere phase d'essais cliniques, pour voir si la thérapie a un profil de sécurité et de tolérance acceptable et ensuite ils décideront s'ils iront dans d'autres applications sur d'autres maladies

### ***Est-ce envisageable de travailler avec les organoïdes qui ont été développés ?***

Dans des modèles cellulaires, on peut montrer qu'il y a la restauration du trafic des protéines. Malheureusement leur thérapie ne va pas agir sur la fonction du gène CHM, il leur faudrait un modèle in vitro qui leur permette de montrer que les photorécepteurs d'un organoïde malade de la choroïdérémie sont protégés par la thérapie génique **RdCVF**.

Viki, travaille sur les organoïdes y compris celle de la choroïdérémie. Elle précise qu'il faut déjà voir s'il y a bien l'anomalie sur les photorécepteurs des organoïdes de la choroïdérémie. Cela permettra de donner un critère d'évaluation pour la thérapie. Il n'est pas exclu que les organoïdes de la choroïdérémie, si on peut voir un phénotype de cônes, puissent être utilisés comme modèle pour tester la thérapie.

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

### **Intervention du professeur Isabelle Meunier (par visio conférence) Synthèse des données cliniques suite au dernier essai clinique**

Le professeur Meunier illustre à partir d'exams de l'œil, l'évolution de la maladie en fonction des âges des patients.

L'idée est de déterminer quand traiter pour évaluer la réponse au traitement par la micropérimétrie qui teste la zone péri-centrale. L'acuité visuelle n'est pas un critère pertinent car le patient peut garder une très bonne acuité très longtemps.

Il faut avoir des critères objectifs fiables d'évaluation sur deux ou cinq ans. Par exemple, il est compliqué d'évaluer la réponse au traitement par les coupes OCT.

Le professeur Meunier présente le suivi des patients traités par la thérapie génique sur Montpellier : il y en a trois qui sont stables, trois qui sont mieux et trois qui ont une baisse de vision modérée.

Sur un suivi prolongé sur l'œil non traité on a une stabilité.

Sur l'œil traité on a globalement une amélioration potentielle dans un tiers des cas.

Sur la chirurgie de la thérapie génique, il n'y a pas de toxicité.

Les baisses de vision semblent moins marquées dans l'œil traité versus l'œil non traité dans



ce sous-groupe de patients français.

Il faudra suivre les patients au-delà de 5 ans pour pouvoir dire que l'œil traité a été mieux et préservé plus longtemps que l'œil non traité.

En conclusion, les résultats sont globalement encourageants car sur le plan de la chirurgie il n'y a pas de toxicité. Quand il y a une atrophie proche du centre, l'objectif n'est pas nécessairement de rendre un champ visuel parce que là où la rétine est très remaniée, très atrophique, malgré la thérapie, il y a quand même une problématique de comment sont les photorécepteurs et peuvent-ils être réhabilités totalement ?

Notre questionnement et notre travail doivent continuer.

***Quelle est la fenêtre thérapeutique et comment évaluer la réponse au traitement ?  
A quel stade intervenir et comment évaluer à moyen terme ? Quels outils et quand ?  
Comment évaluer une réponse au traitement ?***

Questions :

***Question sur les paliers de dégradation de la vue. J'ai l'impression que je traverse un palier tous les 10 ans et donc effectivement une observation ou suivi sur 5 ans ne me semble pas approprié.***

A priori, on perd le même nombre de cellules par jour mais le ressenti quant au handicap change par palier effectivement.

Quand on dit que la micropérimétrie est un outil précieux, je suis un peu plus restrictive quand le champ visuel est plus limité, qu'il y a une fatigabilité et quand il y a une fixation un peu plus instable.

L'idéal serait d'avoir une densité de mosaïques des cônes et des bâtonnets. Une sorte de cartographie du fonctionnement des photorécepteurs et de leurs réponses. Il faudrait faire de l'imagerie fonctionnelle comme on fait en imagerie cérébrale, mais nous n'avons pas cet outil en ophtalmologie.

Nous en sommes en manque d'un outil d'évaluation pour la fonction visuelle dans son caractère fonctionnel et dans la zone péricentrale pour ne pas avoir ces longs paliers de surveillance de 8-10 ans pour dire s'il y a un effet prouvé et documenté de la thérapie.

***Si on fait référence à l'intelligence artificielle, ne peut-on pas imaginer qu'il existe un jour une machine qui recueillerait toutes les photos de patients dans le monde afin de les traiter et d'apporter des connaissances nouvelles sur la maladie ?***

Il y a un projet national appelé [RaReTiA](#). Il s'agit d'une intelligence artificielle à laquelle on enverra l'imagerie en autofluorescence, en oct, en couleurs quel que soit les pathologies. On va demander à l'IA d'évoquer le gène auquel cela fait référence.

L'idéal serait d'avoir une cartographie pour savoir combien j'ai de photorécepteurs, de cônes, bâtonnets, combien sont dormants, combien ont des articles externes ou internes parfaits. Parce que par la thérapie génique, on suppose que cela va restituer l'article externe (partie des photorécepteurs où l'interaction avec la lumière a lieu).

*Votre équipe est-elle au courant des travaux du Dr Jasleen Jolly en Angleterre et serait-elle prête à entrer en relation avec elle ? Celle-ci est intervenue auprès de la CRF.*

Tout à fait judicieux.

Aurélie de la CRF les met en contact.

*Comment les patients vivent-ils 5 ans après la chirurgie ?*

Il y a eu des questionnaires de qualité de vie distribués aux patients. Mais ce questionnaire anglo-saxon de référence n'était pas toujours approprié à la CHM car il n'était pas précisé si on parlait de situation de jour ou de nuit. L'Aramav à Nîmes (Dr Jeanjean) a travaillé et vient de valider un questionnaire qu'il serait intéressant d'associer en parallèle à ce questionnaire anglo-saxon de référence.

*Y a-t-il possibilité d'échanger avec les différents centres ? Est-ce interdit ?*

Non ce n'est pas interdit, on peut tout à fait le faire.

Je vous exprime juste la difficulté de dire quel est le moment où il faudra proposer cette thérapie dans l'histoire de la maladie et que les limites actuelles des essais y compris celui de REGENERATE, c'est comment a-t-on un groupe comparable, peut-on utiliser l'œil contrôle latéral, ce n'est pas si simple quand il y a de l'atrophie et il y aura sûrement l'obligation d'avoir un nombre conséquent de patients (200 plus que 30).

Il est donc demandé aux personnes qui ont initié ces essais cliniques de créer des consensus, d'augmenter le nombre de patients....

Il y aura un travail à faire.

Isabelle souligne le travail remarquable de Viki sur les organoïdes qui nous affranchit de modèles animaux et fait gagner du temps. Les organoïdes c'est un très beau modèle mais c'est du développement et non de la dégénérescence mais on peut évaluer les cônes, les photorécepteurs et voir leur réponse à un traitement.

## **Intervention de Viki Kalatzis, directeur de recherche (par visio conférence)**

La Choroidérémie est caractérisée par la dégénérescence des photorécepteurs qui captent la lumière. La communauté scientifique est globalement d'accord que c'est l'épithélium pigmentaire qui est le défaut primaire, mais la question est : est-ce que ce sont les deux tissus qui dégèrent ensemble où est-ce que c'est l'épithélium pigmentaire qui dégère d'abord et affecte les photorécepteurs ? (Pour rappel la vision repose sur le couple épithélium pigmentaire + photorécepteurs, quand l'un est malade et dégère l'autre finit aussi par dégérer).

Ils développent de l'épithélium pigmentaire issu de cellules souches qui ont été générées à partir de cellules de peau de patients.

Ils étudient depuis plus de 12 ans ce tissu et ont mis en place une boîte à outils pour le caractériser. Ce tissu est vraiment caractéristique morphologiquement et fonctionnellement de l'EPR dans l'œil.

Que savent-ils de la choroïdérémie ?

CHM, le gène de la choroïdérémie, code une protéine qui s'appelle REP1.

C'est une protéine chaperonne, son but est de lier d'autres protéines pour les ramener à une enzyme qui va les modifier. La protéine modifiée peut aller à la membrane et réaliser sa fonction. Dans une cellule de choroïdérémie, la protéine REP1 n'est plus présente et donc ne peut pas amener d'autres protéines (tel que Rab27a) à l'enzyme => la protéine n'est donc pas modifiée et ne va pas à l'endroit nécessaire pour sa fonction ; elle reste non-fonctionnelle dans la cellule.

La question encore sans réponse depuis toutes ces années : comment est-ce que ce défaut mène à la dégénérescence rétinienne ?

Si on répond à cette question, on pourrait envisager de nouvelles thérapies.

L'équipe de Viki génère un grand nombre de cellules CHM (cellules de l'épithélium pigmentaire) à partir de la peau de patients atteints de la choroïdérémie.

Ils utilisent ces cellules pour mieux comprendre la maladie.

Plus récemment, ils étudient les canaux calciques en particulier. Les canaux calciques sont importants pour réguler les fonctions de l'épithélium pigmentaire. Ce sont les flux des ions calciques dans les cellules qui aident au fonctionnement de la cellule.

Ils souhaitent étudier l'hypothèse suivante : dans la choroïdérémie, la protéine Rab27a n'est pas bien située sur la membrane de la cellule et donc ne peut pas réguler les canaux calciques qui s'y trouvent.

On a d'abord dû montrer qu'il y a plusieurs types de canaux dans l'épithélium pigmentaire et qu'ils sont tous fonctionnels. Ils se sont concentrés sur les canaux calciques et ont montré que sur leur modèle ils se trouvent à la bonne position c'est-à-dire en bas de l'épithélium pigmentaire.

Ces canaux régulent

(i) la phagocytose, c'est-à-dire la capacité de l'épithélium pigmentaire de manger des petits bouts de photorécepteurs.

(ii) une autre fonction, la sécrétion. L'épithélium doit sécréter des facteurs de croissance vers soit les photorécepteurs soit la choroïde pour que ces deux tissus soient en bonne forme.

Les canaux calciques sur l'épithélium de deux patients ont été testés.

Ils ont observé que sur les canaux de l'épithélium de patients non atteints = contrôles si ces canaux sont bloqués par des inhibiteurs pharmacologiques, les différentes fonctions (sécrétion et phagocytose) sont réduites. Ce n'est pas le cas chez les patients CHM, ces canaux semblent dys-régulés et donc semblent actifs tout le temps (n'arrivent pas à s'éteindre). Ces résultats sont issus des travaux de thèse de Zhour Jazouli, qui ont été en partie financés par FC.

Les premiers éléments montrent que chez les patients CHM, il y a une altération de la réponse calcique. L'équipe commence à étudier d'autres types de canaux calciques ainsi que des canaux potassiques dans l'épithélium CHM pour mieux comprendre ce qui se passe dans la maladie.

Et plus précisément ils vont regarder ce qui se passe au niveau de la sécrétion. En effet, ils pensent que la sécrétion est importante. Et un défaut de sécrétion par le tissu épithélium pigmentaire pourrait impacter les photorécepteurs et la choroïde et cela pourrait expliquer les signes cliniques.

Mais que se passe-t-il côté photorécepteur ?

Depuis 8 ans, l'équipe travaille également sur les organoïdes. Ils fabriquent des organoïdes qui reproduisent une couche de photorécepteurs, comme dans l'œil humain. Sur ces organoïdes, ils étudient les flux calciques, c'est aussi un indicateur du fonctionnement des photorécepteurs. Tout ce qui a été mis en place sur l'épithélium pigmentaire est maintenant appliqué aux organoïdes.

A ce jour, ils ont fabriqué des organoïdes pour 7 gènes différents qui causent des maladies rétiniennes. Ils observent dans ces organoïdes des différences dans les photorécepteurs qui sont dépendantes du gène muté => ils arrivent donc à voir la spécificité de la maladie.

Ils ont généré des organoïdes de deux patients CHM et ils vont commencer à les caractériser. L'objectif est de voir s'il y a un défaut dans les photorécepteurs afin d'avoir un critère d'évaluation afin de pouvoir tester des thérapies.

Question :

*A termes, les travaux réalisés avec les organoïdes pourraient être utilisés comme une banque de données pour tester les études ? Comme la réserve développée par le docteur Moosajee avec les souris ?*

Oui.

Viki explique qu'avec les souris invalidées pour le gène CHM, on ne peut étudier que les femelles car les mâles ne sont pas viables (le gène CHM chez la souris a également un rôle dans le développement de l'embryon). Ceci est une limitation car ce modèle ne mimique donc pas la maladie humaine qui se déclare chez les hommes. Néanmoins, dès qu'il y a une thérapie il faut la tester sur plusieurs modèles disponibles. Eux travaillent dans un contexte humain, et les souris ne vont pas porter toutes ces informations, Il faut en effet être complémentaire.

### **III. Rapports financiers**

Mathilde présente le bilan financier de 2022 qui est approuvé à l'unanimité.

Au niveau dépense : 25000 euros donnés à la recherche.

Au niveau ressource : reçus différentes subventions d'associations ou entreprises,

Adhésions (96 adhérents).

Un budget de 20 000€ est voté pour attribution à la recherche.

## IV. Élection du bureau

Le nouveau bureau est élu à l'unanimité.

Postes	Bureau 2022	Bureau 2023
Présidente	Marie-Catherine Grès-Faure	Marie-Catherine Grès-Faure
Vice président	Stéphanie Rosenblatt Gérard Mancel	Stéphanie Rosenblatt Gérard Mancel
Trésorière	Mathilde Mancel	Thomas Volle
Trésorier adjointe	Thomas Volle	Amélie Zisswiler
Secrétaire	Nathalie Moitrier	Nathalie Moitrier
Secrétaire- adjointe	Françoise Leclercq	Stéphanie Carballal Bernet

## V. Résolutions et décisions de financements

Prochaine AG en 2024 à Montpellier, on fêtera les 20 ans de l'association.

Retenez les dates : les 17 et 18 mai à Montpellier.

La séance est levée à 18h30

Paris le 18 mars 2023

La Présidente de séance

La secrétaire

Madame Marie-Catherine GRES-FAURE

Nathalie MOITRIER