



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

17 mai 2024
Montpellier

Nombre de présents : 45 dont adhérents 22

Nombre de pouvoirs : 0

Nombre de voix : 22

Présidente de séance : Marie-Catherine GRÈS-FAURE

Secrétaires de séance : Stéphanie CARBALLAL- BERNET – Nathalie MOITRIER

Cette année, l'Assemblée Générale de l'association France Choroidérémie s'est déroulée au moment du congrès scientifique international dédié à la choroidérémie. Deux journées et une soirée de gala pour fêter les 20 ans de FCHM ont réuni plus de 100 personnes : malades, familles, donateurs, représentants locaux, scientifiques internationaux experts sur la maladie. De nombreux échanges ont donc eu lieu. Vous trouverez une synthèse des différentes interventions et le CR de l'AG de la journée du samedi 17 mai.

I. RÉSUMÉ DU SYMPOSIUM SCIENTIFIQUES

Isabelle Meunier et Viki Kalatzis

Les scientifiques présents :

Interventions sur la physiopathologie :

Malia Edwards, USA – Remodelage des cellules de Müller dans la choroidérémie.

Nan Hultgren, États-Unis – La caractérisation des modèles RPE humains de choroidérémie révèle un dysfonctionnement mitochondrial.

Viki Kalatzis, France – Développement et étude des effets de thérapies innovantes pour les maladies héréditaires rares de la rétine en utilisant des modèles de rétine humaine dérivés de cellules iPS de patients. L'analyse des profils RNAseq de l'épithélium pigmentaire dérivé des cellules pluripotentes (iPS) de patients atteints de choroidérémie permet de démasquer de nouvelles voies physiopathologiques : comprendre sur les cellules qui miment la pathologie ce qui dysfonctionne dans l'épithélium pigmentaire des patients.

Miguel Seabra, Portugal – Nouvelles connaissances sur le CHM à partir des modèles de cellules RPE.

Ruchi Sharma, États-Unis – Scientifique à l'OGVFB, National Eye Institute (NEI) dans le Maryland. Tissu o-BRB bio-imprimé en 3D dérivé d'iPSC pour comprendre l'EPR : interaction choroïde dans la dégénérescence rétinienne

Mariya Moosajee, Royaume-Uni – CHM en dehors de la rétine

Interventions sur la thérapie :

Tomas Aleman, États-Unis – docteur en médecine, Université de Pennsylvanie. Comprendre le potentiel d'augmentation génétique pour le CHM

<https://www.researchgate.net/profile/Tomas-Aleman>

Miguel Seabra, Portugal – Nouvelles connaissances sur le CHM à partir des modèles de cellules RPE

<https://www.nms.unl.pt/en-us/research/research-groups/research-group/n/molecular-mechanisms-of-disease>

Robert MacLaren, Royaume-Uni – Thérapie génique pour la choroïdérémie – la prochaine phase

<https://www.researchgate.net/scientific-contributions/Robert-E-MacLaren-39031677>

Immanuel Seitz, Allemagne – Décrypter la réponse non virale alternative pour le CHM

Kerstin Nagel-Wolfrum, Allemagne – Lecture translationnelle comme thérapie pour le CHM

Ian MacDonald, Canada – Mise à jour sur l'utilisation des statines (médicaments utilisés dans le traitement des hypercholestérolémie) dans le CHM.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4522943/pdf/nihms709449.pdf>

Interventions sur la clinique et la génétique :

Ajoy Vincent, Canada – Système de classification clinique de la choroïdérémie – Une mise à jour

Isabelle Audo et Isabelle Meunier, France – Cas cliniques atypiques de CHM

Jasleen Jolly, Royaume-Uni – Mises à jour sur les porteurs liés au CHM X, analyse longitudinale

Anne-Françoise-Roux, France – Résultats inattendus dans une cohorte CHM : Expérience de Montpellier

Elfride De Baere, Belgique – généticienne. Tests génétiques pour le CHM : plus que la génomique ?

Ian Mac Donald, Canada - Les tests monogéniques sont-ils obsolètes pour le CHM?

Le professeur Meunier rappelle que la choroïdérémie représente 3% des dystrophies rétinienne et sa prévalence est estimée entre 1/50000 à 1/100 000 cas avec une plus forte fréquence dans la population finlandaise.

La journée du 16 mai a été une journée d'échanges entre 20 scientifiques internationaux. Trois sessions (physiopathologie, thérapie et sur la clinique et la génétique) ont été proposées, ponctuées de tables rondes. Des collaborations vont voir le jour de ces échanges formels et informels.

La première session portait sur la physiopathologie c'est-à-dire les mécanismes complexes de la pathologie : Implique le couple indispensable (épithélium et photorécepteurs) qui permet de capter le signal et la choroïde dont l'implication reste encore à préciser. Cette choroïde est la structure nourricière des échanges pour l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs.

Malia Edwards a présenté ses travaux sur les cellules de Müller, cellules disposées dans la rétine qui participent au soutien et aussi au remodelage et aux réponses inflammatoires.

Deux autres présentations analysent le rôle -à partir de modèles de cellules de patients- des organites qui sont dans toutes nos cellules et qui peuvent être utiles soit à l'énergie (ce sont les mitochondries), soit à la phagocytose.

Les photorécepteurs ont des capteurs pour la lumière, articles externes, qui doivent être renouvelés constamment. C'est une charge importante pour l'épithélium pigmentaire et ce rôle de phagocytose va inclure des organites intra cellulaires qui ont pour mission de nettoyer les produits de dégradation et de les véhiculer vers le versant choroïdien.

Le rôle de ces phagolysosomes est le fait de pouvoir rendre sensible à la lumière d'autres

cellules que la rétine sont des perspectives d'approche de thérapie.

Rushi Sharma a montré un modèle très innovant qui permet de produire à la fois la rétine mais aussi une technique pour développer un tissu vascularisé qui mime la choroïde. Cela ouvre donc une nouvelle porte d'étude car la choroïdérémie implique le tissu nourricier qu'est la choroïde.

La seconde session portait sur les thérapies.

Thomas Allemand s'est centré sur l'atteinte des bâtonnets et a participé à des essais de thérapies géniques.

Le professeur Mac Laren, qui a opéré les patients français atteints de choroïdérémie dans le cadre de l'étude Night Star, a résumé l'approche thérapeutique.

Ensuite il y a eu deux présentations sur des thérapies alternatives pour exprimer ou corriger les fautes d'orthographe et une présentation sur la problématique des réponses immunitaires pour les AAV. Car cette réponse immunitaire doit être gérée car elle est délétère. Enfin Ian Mac Donald a parlé des statines. En effet, les modèles cellulaires humains ont permis de montrer des altérations des voies lipidiques chez les patients atteints de choroïdérémie. Les statines pourraient venir corriger en partie ces anomalies et permettre aux cellules rétiniennes de mieux fonctionner.

La dernière session était à la fois clinique et génétique.

Il n'est pas compréhensible qu'un patient arrive encore avec un diagnostic de rétinite pigmentaire alors qu'il est atteint de la choroïdérémie car cliniquement il y a des différences et elles sont identifiables en imagerie multimodale (ilôt maculaire, calibre des vaisseaux rétiniens respecté, papille colorée).

Si le patient est atteint de choroïdérémie cela signifie qu'il y a une transmission liée au chromosome X et donc dans l'encadrement du projet parental il en découle des stratégies.

Ajoy Vincent a proposé un système de classification. Cela a un intérêt pour évaluer l'histoire naturelle. Et en phase pré essai clinique pour avoir une base commune et ce pour pouvoir évaluer ces thérapies ou approches pluri factorielles, médicamenteuses. L'objectif de ces « traitements » est de garantir la préservation de la zone fovéolaire.

Il est important de caractériser la choroïdérémie sur le plan génétique. Et dans 100% des cas avec les techniques qui ont été développées par Elfride De Baere, Anne-Françoise Roux et Ian Mac Donald, on arrive à ce diagnostic. Dans cette maladie, un seul gène est impliqué donc on peut traquer des réarrangements difficiles à détecter. Par contre, si on a un tableau évocateur de la choroïdérémie mais que ce test est négatif alors cela sera une autre pathologie que la choroïdérémie. Ceci reste rare et le Pr Ian Mac Donald a présenté ainsi 3 cas de "fausses choroïdérémies".

Ensuite, a été évoquée la place des femmes c'est-à-dire les conductrices. Elles peuvent être une meilleure voix de compréhension de cette pathologie car elle mime un tableau très lent. A priori, une cellule sur 2 dans la rétine serait désactivée et donc cela permettrait d'avoir une connaissance de cette pathologie dans une forme d'évolution plus lente.

Ces mêmes approches en physiopathologie, essais cliniques, critères d'évaluation des essais pour être pertinents dans leur validation ont été évoqués dans les groupes de travail.

Ces échanges sont à l'initiative de FCHM et Viki dans le but de mettre en commun nos connaissances et d'élaborer de nouvelles stratégies pour les collaborations qui vont voir le jour !

II. Questions/ réponses familles, patients, adhérents scientifiques

Les échanges étaient menés par Isabelle Meunier et Viki Kalatzis.

Présence de Ian MacDonald, Tomas Aleman, Robert MacLaren, Kerstin Nagel-Wolfrum, Isabelle Audo, Ruchi Sharma, Malia Edwards, Elfride De Baere

1. Les femmes porteuses, pas de symptômes mais plus complexes ?

Les femmes sont classiquement conductrices (elles peuvent transmettre la maladie dans un cas sur deux à leurs garçons) et ne développent pas de symptômes. Elles peuvent rarement développer la maladie sur un ou les deux yeux. Mais elles développent la maladie tardivement et jamais autant que les hommes. Ainsi il peut être intéressant de comparer des conductrices celles qui développent la maladie (facteurs aggravants) versus celles qui ne la développent pas (facteurs protecteurs).

4 possibilités pour les femmes : asymptomatiques, légers, plus sévères et maladie comme les hommes.

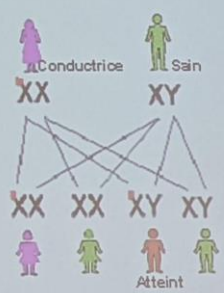
Dans la majorité des cas, les femmes sont asymptomatiques. Il n'y a pas d'études majeures sur cette population.

2. Peut-on expliquer que la maladie évolue plus vite que chez les autres ? Peut-on prévoir ?

Tout le monde est différent. Le début de la maladie débute quand le patient perçoit les premiers symptômes.

3. Est-ce que mon fils peut transmettre ? Est-ce que -pour une femme porteuse- c'est 50% de chance de transmission à chaque grossesse ?

Je suis conductrice, je veux des enfants



Le diagramme illustre la transmission d'un trait récessif lié au chromosome X. Une conductrice (XX) et un homme sain (XY) ont quatre enfants : deux filles conductrices (XX) et deux garçons atteints (XY).

Je suis un homme j'ai une choroidéremie et je veux des enfants

- J'ai des garçons
 - Ils ont donc mon chromosome Y
 - Ils ne développeront pas la maladie
 - Ils ne peuvent pas la transmettre
- J'ai une fille
 - Je lui ai donné mon X
 - Il porte la mutation
 - Ma fille sera donc conductrice
 - et pour la choroidéremie, elle sera dans la majorité des cas non symptomatique ou peu symptomatique.
 - Elle pourra transmettre

En résumé :

Pour un homme atteint, la transmission est impossible à ses fils (il leur donne le Y) et ses filles seront conductrices.

Homme atteint à son fils : risque 0

Homme atteint à sa fille : risque 100%. Ses filles seront conductrices et ne développeront pas de signes cliniques.

Pour une femme porteuse (conductrice)

La transmission est :

Femme conductrice à sa fille : la fille aura un risque sur deux d'être conductrice.

Femme conductrice à son fils : le garçon a un risque sur deux de développer la maladie. Et pour chaque grossesse c'est 50% de chance de transmission, c'est la loi des probabilités.

4. L'évolution est-elle similaire pour les membres d'une même famille ?

Non, pas forcément. Il existe des variations : au-delà de la mutation familiale, il y a un environnement génétique différent protecteur ou pas.

- Un petit taux de protéine (REP1) laisse présager une évolution plus lente de la maladie.
- L'âge d'apparition des 1ers symptômes peut varier, ce qui sera déterminant pour son avancée.

On ne connaît pas exactement les facteurs génétiques qui permettent la variation de l'évolution de la maladie (nutrition, stress, antioxydant). Mais améliorer l'apport en antioxydants et avoir une alimentation variée et équilibrée, faire une heure de sport par jour sont utiles pour améliorer l'activité des mitochondries y compris celles de nos cellules visuelles.

5. Peut-on avoir la liste des différentes mutations ?

Il y a plus de 1000 mutations. Chacun est différent, la mutation est précisée sur son rapport génétique.

L'âge du début de la maladie est très important et en fonction de la délétion le tableau clinique peut varier.

C'est un défi de la recherche, d'autres facteurs peuvent entrer en jeu. Ils veulent définir les facteurs protecteurs. Pourquoi ma sœur conductrice n'a pas de symptômes alors que j'en ai et que nous avons presque le même âge ? Pourquoi mon neveu a débuté la maladie avec des difficultés de vision de nuit bien avant moi ? Pourquoi il semble avoir une forme plus sévère, il est si jeune ? Pour cela, il est essentiel d'étudier les membres d'une même famille par le biais des modèles cellulaires (iPS +++ et organoïdes) et les modèles animaux.

6. Y a-t-il un phénomène de géolocalisation ?

Il existerait des mutations fondatrices dans certaines régions notamment en Finlande avec des cas en supériorité.

7. Est-ce que seul le test génétique peut valider si mes garçons sont porteurs ?

Il existe des signes cliniques visibles lors des examens de routine mais seul le test génétique peut valider l'hypothèse.

Mais il faut savoir qu'en France une personne **mineure** n'ayant pas de signes cliniques ou de signes en imagerie ne peut pas être testée.

8. Y a-t-il un type d'alimentation à favoriser, si oui lequel ?

Il est fondamental d'élargir ses habitudes alimentaires au maximum.

Notre corps a un besoin important d'acides aminés gras (DHA) et nous n'en avons que 2% dans notre corps.

Il est donc important de s'en procurer :

- Soit en mangeant au moins 1 à 2 repas de poissons hebdomadaire (car c'est un lipide que l'on retrouve dans les algues, les krills et donc dans le poisson)
- Ou grâce à des compléments alimentaires.

Privilégier également les aliments riches en fer et en vitamine C ainsi que la pratique du sport.

9. Quel est l'avenir des essais cliniques ?

Les résultats des essais cliniques conduits par le professeur Mac Laren ont été rendus publics. Les résultats en termes de critère de gain de ligne n'ont pas été atteints. Mais ce critère applicable à la DMLA n'est pas à appliquer à une maladie avec perte cellulaire. L'objectif de ces thérapies est de protéger la zone centrale ou de ralentir l'extension vers la zone centrale. Ces essais ne pouvaient pas permettre de répondre aux objectifs à deux ans, la pathologie est lente par paliers. Il faudra évaluer à 10 ans et comparer l'évolution œil traité versus œil non traité. Il faudra aussi admettre que le poids statistique sera plus faible car peu de patients sont inclus. Ce ne sont pas des essais où 3000 patients sont inclus et l'évaluation de la réponse est compliquée chez des patients qui ont une vision altérée.

Le Pr MacLaren dit qu'il serait pertinent de proposer un nouvel essai chez des sujets plus jeunes à un stade précoce où par exemple la micro-périmétrie et les tests FST sont fiables et quantifiables. L'idée est de prouver là une réponse positive sur les données non pas de l'acuité visuelle qui est de 10/10 mais sur les tests de sensibilité de la rétine en faveur du traitement. C'est une approche osée mais qui pourra permettre de prouver à deux ans l'efficacité de la thérapie. C'est possiblement par cet essai que la thérapie pourrait être validée et ensuite étendue à des patients adultes à un stade "non précoce". Cet essai osé confirme bien que l'équipe du Pr MacLaren est convaincue que le vecteur est sécurisé, et "pense" (?) que cela serait efficace s'il est proposé en essai clinique à des enfants.

10. Sur les personnes atteintes de 20-45 ans ? Notamment celles des premiers essais cliniques

Les cellules au milieu de la rétine sont en bonne santé.

Attendre plusieurs années pour voir si évolution, problème de coût et d'attente.

Travail sur des techniques imageries

11. Pertes de vue par rapport au soleil ?

La lumière du soleil peut être délétère car elle créerait un environnement oxydé auprès de l'œil, il est de bon ton de se protéger : chapeau, lunettes couvrantes et verres filtrants si le

patient n'aime pas les verres solaires classiques trouvant que cela fait chuter son acuité visuelle comme s'il était dans le noir.

12. Y a-t-il des collaborations des chercheurs avec l'Asie ? Et y a-t-il des avancées connues ?

La Chine ne respectant pas la propriété intellectuelle et les brevets n'étant pas respectés, les universités et les laboratoires ne veulent pas prendre le risque de collaborer. Néanmoins, certains chercheurs essaient d'établir des liens.

La Chine est en plein progrès et nous espérons pouvoir bénéficier un jour de leurs recherches. Il existe actuellement une cohorte de 200 patients suivis. Nous parvenons à quelques échanges avec Singapour et le Japon.

13. Est-ce que les patients et les associations peuvent avoir un rôle pour modifier les Endpoints des autorités de santé ?

Oui, les associations ont un rôle à jouer ! Les autorités de santé doivent comprendre que les essais cliniques pour maladies rares ne permettent pas d'avoir de grande cohorte avec études statistiques fortes et que les critères d'efficacité retenues dans la DMLA la rétinopathie diabétique ne peuvent pas s'appliquer aux maladies avec perte cellulaires et d'évolution plus lente.

14. Les essais cliniques génèrent beaucoup d'informations, est-ce que l'IA ne pourrait pas aider dans leur analyse et donc faire gagner du temps ?

Selon certains, la CHM nécessite que l'on porte attention aux plus infimes détails et l'IA ne permettra pas cela. En revanche, cela pourrait représenter un intérêt pour les récoltes d'informations et des prédictions pour les patients.

15. Comment un patient peut candidater à des essais ? Venant d'Italie ?

Il faut qu'il soit inscrit dans une base internationale. En Italie il y a des réseaux d'excellence.

16. Pouvez-vous parler des autres techniques ?

La thérapie génique a été privilégiée car elle corrige le manque de REP1 (CHM) et cela quel que soit la mutation du patient. Les autres alternatives de corrections de la mutation (les leurres par oligonucléotides antisens ou les ciseaux CRISPR CAS9) se développent en recherche mais elles supposeront des essais cliniques mutation par mutation.

III. Essais cliniques

A. « Les A B C des essais cliniques »

Magali Taieil, GenSight, Paris

Les essais cliniques sont une partie du développement global d'un produit.

Il y a 5 phases entre la recherche et la commercialisation d'un produit et une durée totale approximative de 14 ans. C'est long car il faut s'assurer que le produit apporte un bénéfice pour les patients.

Phase	Durée (environs)	Objectifs
1	4 ans	Recherche fondamentale
2	2 ans	Pré clinique : test sur des cellules animales
3	6 ans	Essais cliniques : produit toléré et fonctionne
4	2 ans	Données soumises aux différentes autorités réglementaires : Évaluation de l'efficacité, effets secondaires acceptables, bénéfique pour le patient...
COMMERCIALISATION		
5		Vérification de la tolérance et l'efficacité à long terme

En pratique :

- Seulement 2% des produits issus de la phase 1 vont en phase 2 (pré clinique).
- Puis seulement 2% des produits de la phase 2 iront "chez l'homme" c.à.d en phase 3. Donc, quand l'essai clinique commence chez l'homme, ils ont une idée de l'efficacité et de la tolérance du médicament.
- 20% des produits issus de la phase 3 vont être approuvés par les autorités réglementaires.

Détail de la phase 3 : essais cliniques

Il y a classiquement 3 phases dans les essais cliniques :

Phase 1 : test de tolérance chez l'homme sain

Phase 2 : test de tolérance de la dose optimale chez le patient.

Phase 3 : test de l'efficacité du produit.

Particularité dans les thérapies géniques : phases 1 et 2 sont associées car il n'y a pas de tests sur les personnes saines, la tolérance est directement testée sur les patients et si cette phase réussit, on passe à la phase 3. Et donc :

Phase 1 et 2 : 1ère étude sur l'homme et sur un nombre de patients limités. On choisit la meilleure dose qui est tolérée.

Phase 3 : étude ultime avec dose optimale pour montrer l'efficacité du produit. Un groupe de patients de contrôle et un groupe de patients traités dans le but de comparer les résultats. Tirage au sort. Personne ne sait qui a reçu quoi et ce pour ne pas intégrer de biais.

Si la phase 3 est positive c'est-à-dire :

- Qu'il soit montré que le produit est plus efficace qu'un produit équivalent ou pas de produit,
- Que le critère principal de l'étude soit atteint en terme d'efficacité,
- Que la tolérance reste bonne,

La probabilité que ce produit soit approuvé sera élevée.

Spécificités des maladies rares en ophtalmologie :

- Difficultés d'inclure des patients (dans la phase 3 des essais cliniques) car peu nombreux.
- Avoir une SEULE phase 3 pour les différentes autorités réglementaires donc avoir un consensus avec ces autorités (EMA, FDA...).
- Critères d'évaluations dans les essais cliniques ophtalmologiques en particulier les critères d'efficacité sont souvent des critères subjectifs. C'est-à-dire qu'il y a intervention du patient dans l'évaluation. Mais le critère doit rester PEU variable afin d'assurer l'exactitude des données. Donc il faut trouver des critères objectifs.
- Le groupe de contrôle : patients non traités. Donc difficile de faire entrer dans une étude des patients qui ont une chance sur 2 d'être traités.

Les laboratoires doivent donc travailler avec les centres de références/experts qui connaissent leurs patients et peuvent assurer les examens. Pour les patients du groupe de contrôle, quand c'est possible, s'assurer qu'il bénéficie du traitement si celui-ci passe la phase 3.

Illustration sur un exemple de thérapie génique réalisée par Gensight.

En conclusion, la recherche ce sont les patients et ce sont donc les patients qui font la recherche ! Le retour des patients est très important dans les essais cliniques !

Discussions :

- Sur les patients du groupe de contrôle de la phase 3 des thérapies géniques :
S'il y a un geste invasif comme une injection sous rétinienne, alors il n'y a pas de placebo, pas de chirurgie.

Ils peuvent bénéficier lors d'une étude du traitement différé, c'est-à-dire que pour l'étude ils servent pour l'histoire naturelle et qu'ils bénéficieront du traitement plus tard.

- Sur les investisseurs et leurs motivations à investir : les *laboratoires* ont principalement des investisseurs orientés santé qui "injectent" de l'argent en faisant le pari d'un retour sur investissement sur moyen et long terme. Le rôle des associations est de faire connaître la maladie et le besoin en traitement pour susciter l'intérêt des investisseurs.
- Sur les centres experts sur la choroïdérémie : en France les centres sont structurés. [La filière Sensgène](#) regroupe les centres experts dans les pathologies rares de la vision et de l'audition. Différents niveaux : centre de référence des maladies rares (exemple le 15/20 à Paris, Maolya à Montpellier) et les centres de compétences.
- Sur le référencement des test cliniques sur la choroïdérémie : sur [le site sensgène](#) ou plus généraliste le [site essais cliniques](#).

B. Premier essai clinique pour évaluer l'innocuité de la thérapie génique SPVN06 chez des patients atteints de RP à un stade avancé

Nelle Messeca, Sparing Vision, Paris

Sparing Vision est une startup de biotechnologies fondée en 2016 spécialisée dans la médecine génomique pour les maladies héréditaires de la rétine.

Elle souhaite :

- Développer des thérapies géniques indépendantes du variant génétique causant la maladie.
- Développer des médicaments qui seront à même de corriger le génome notamment avec la technologie CRISPR.

Actuellement, la société développe un candidat médicament de thérapie génique qui permettrait de traiter le patient quel que soit le variant qui cause leur maladie.

Rappels sur l'anatomie de la rétine et comment se forme la vision dans l'œil.

Les photorécepteurs, cellules sensibles à la lumière sont de 2 types : bâtonnets (situés à la périphérie de la rétine) et cônes (situés au centre de la rétine).

Sparing travaille sur les dystrophies Rod-Cone(cônes, bâtonnets)/ maladies héréditaires de la rétine, dont la particularité est une perte de la vision progressive. Plus de 70 gènes ont été identifiés qui seraient la cause de ces dystrophies.

Elle rappelle qu'actuellement seule une thérapie oculaire a été approuvée par les autorités réglementaires (FDA et l'EMA) c'est le LUXTURNA pour l'amaurose congénitale de Leber.

Les variants génétiques causent la dégénérescence des bâtonnets, ce qui entraîne la dégénérescence des cônes. Les bâtonnets sécrètent un facteur trophique (RdCVF) qui stimule le bon fonctionnement des cônes.

Dans les dystrophies rétinienne, comme les bâtonnets dégénèrent, ils ne produisent plus ce facteur trophique et donc, cela entraîne la dégénérescence des cônes et la perte de la vision progressive est irréversible.

Actuellement dans les thérapies géniques dites traditionnelles comme Luxturna, on transporte une copie du gène (qui porte un variant génétique du gène en cause de la maladie) pour empêcher la dégénérescence des bâtonnets. Mais cela ne permet de traiter que 2 à 3% des patients.

Sparing Vision souhaite développer une thérapie génique permettant de prolonger la vision chez les patients et indépendante du gène. Ce sont des approches indépendantes du variant génétique notamment avec RdCVF pour "booster" le fonctionnement des cônes. Ils pourraient traiter un maximum de patients indépendamment de la raison de la dégénérescence des bâtonnets.

Thérapie génique SPVN06/ Etudes précliniques

Cette thérapie, délivrée par injection sous rétinienne, apporte 2 gènes humains (le facteur

trophique RdCVF et RdCVFL) empaquetés dans une enveloppe virale non pathogène (ne peut pas créer de maladies et ne peut pas se multiplier au niveau de la rétine). Les gènes apportés seront incorporés à vie.

Comme cette thérapie apporte 2 gènes, son action est double :

- Permet de compenser la perte du facteur trophique normalement sécrété par les bâtonnets.
- Production d'une enzyme antioxydante pour combattre le stress oxydatif dans la rétine pour aider les cônes à survivre.

Cette thérapie SPVNO6 s'applique quel que soit le variant génétique qui est en cause. Elle ne permettra pas de corriger le fait que le variant s'exprime et donc que les bâtonnets vont être détruits. Mais Sparing espère ralentir la perte de vision liée à la dégénérescence des cônes. La bonne tolérabilité a été testée chez les primates (non atteints). Pour voir si le facteur trophique pouvait ralentir la maladie, un test sur des souris porteuses de dégénérescence rétinienne a été réalisé. Cela a montré un ralentissement de la perte de la vision et donc une preuve de concept dans un modèle animal de la maladie.

*Sparing a pu ainsi passer à la phase d'essai clinique chez l'homme : étude PRODYGY. Essai clinique de phase 1 et 2 pour évaluer la sécurité et la bonne tolérance du produit. Une seule injection dans l'œil le plus affecté sera effectuée.

Sparing a eu l'autorisation de recruter 33 patients porteurs de variants génétiques RHO, PDE6A, PDE6B.

Composée de 2 parties :

1. Escalade de doses : effectuée chez des patients avec une dystrophie sévère

Cette escalade se déroule dans 3 cohortes de 3 patients :

Cohorte 1 : dose faible

Évaluation de la tolérance de ces 3 premiers patients avec un comité d'experts indépendants qui a autorisé à passer à la cohorte intermédiaire.

Cohorte 2 : dose intermédiaire

Réévaluation par le comité et autorisation de passer à la cohorte 3.

Cohorte 3 : dose forte

Et sont actuellement en phase de recrutement sur la cohorte 3.

2. Extension

Une fois que la bonne tolérabilité est montrée et les doses les mieux tolérées déterminées, la phase de test passera à des patients avec des dystrophies intermédiaires. Ces patients seront répartis aléatoirement dans 3 cohortes. Une cohorte sera sans traitement et les 2 autres recevront le traitement avec une dose différente déterminée une fois la partie 1 validée.

Pour cette étude Sparing Vision a eu les autorisations des agences réglementaires en France (15/20 à Paris, Professeur Isabelle Audo) et aux Etats Unis.

Pour avoir plus d'informations sur cet essai, allez sur le site <https://www.clinicaltrials.gov/>.

C. Traitement de la rétinite pigmentaire liée à la mutation du gène PDE6B : Focus sur le HORA - PDE6B, une thérapie génique prometteuse

Serge Fitoussi EyeDNA, Paris
cf vidéo de présentation

IV. Ateliers

A. Diagnostic génétique et clinique, annonce du diagnostic et témoignages de patients.

Isabelle Audo, Isabelle Meunier

Les témoignages sont enregistrés.

Ce qui ressort de ces différents témoignages patients :

- Importance de présenter les personnes présentes en plus du médecin lors de l'annonce.
- La présence d'un psychologue doit être proposée et pas imposée.
- Former les ophtalmologues à ne pas faire d'annonce de diagnostic mais à renvoyer les patients sur des centres compétents.
- Des rencontres après l'annonce seraient à prévoir pour répondre aux questions.
- Importance du temps pris par le médecin pour annoncer et expliquer aux enfants.

Du côté des médecins présents :

- Avoir en tête que le patient, lors de l'annonce, peut ne pas entendre le diagnostic.
- Se pose la question pour l'annonce d'un diagnostic à un enfant : on reçoit d'abord uniquement les parents mais cela peut "effrayer" l'enfant ? Ou tout le monde en même temps ?

B. Comment interpréter et se déplacer dans notre environnement sans voir (ou en fermant les yeux)

Rémi du Chalard et Louis de Veron de CEO Artha

<https://www.arthafrance.com/fr/>

Artha, entreprise créée en 2018, a mis au point une solution pour aider dans la mobilité les personnes malvoyantes ou non-voyantes. Leur solution a été mûrie par les retours des associations, des professionnels (orthoptistes,) pour permettre de l'adapter à différents profils. Son objectif est d'améliorer la perception de l'utilisateur en passant par le toucher.

Vidéos de présentation : <https://youtu.be/KiLSvvnvGKWY?si=gu0FfchQNxcCTh1l>

La solution est composée d'une caméra qui se fixe aux lunettes pour renvoyer l'environnement à une ceinture haptique qui va traduire l'image de retour (le relief) par de brèves impulsions dans le dos. Un logiciel est fourni pour adapter la solution aux différents handicaps visuels.

Lors de leur intervention, ils expliquent en détail le fonctionnement de leur dispositif. Ce dispositif devrait être mis sur le marché à la fin de l'année avec un prix de base de 3000 euros et au démarrage en vente directement sur leur site. Ce produit pourra bénéficier des mises à jour et de nouveaux services.

Pendant ces 2 jours, un prototype a pu être testé par tous les volontaires !

Artha France remporte le Prix du Président de la République au Concours Lépine 2024 pour son innovation technologique.

C. La Filière SENSGENE

Hélène Dollfus, Strasbourg

cf mail pour la vidéo de présentation

D. Droit, expertise, MDPH et rééducation visuelle

1. Droit, expertise, MDPH

Xavier Zanlonghi, Rennes

Etape diagnostic (centre de compétence) :

Entrée pour la choroïdérémie c'est par

- Bilan ophtalmologique
- Mais de plus en plus de généticiens envoient directement des patients au centre.

Des examens complémentaires (avec un panel d'exams à leur disposition) sont réalisés pour pouvoir estimer la vitesse d'évolution tout en pensant aux étapes fonctionnelles (impact sur la vie personnelle et professionnelle) et de rééducation.

Dans la définition de la basse vision au niveau mondial, le champ visuel a été enlevé et cela risque de se répercuter au niveau MDPH.

MDPH :

Suit un guide barème qui date de 2004 pour déterminer le taux de déficience visuelle et donc le taux d'incapacité. Les critères pris en compte : l'acuité visuelle, la vision périphérique (chaque point non vu -il y en a 85- donne un point d'incapacité). MDPH ne prend pas en compte la multi déficience (règle de Balthazard) par exemple :

à la fois une baisse de vision du centre et une réduction du champ visuel.

La MDPH ne prendra qu'un des 2.

Cependant, la cécité nocturne et la fatigabilité visuelle ne sont pas intégrées dans le guide barème, il faut faire changer la loi => passer par les députés.

La choroïdérémie est une pathologie qui donne des trous dans la vision. Ces trous s'agrandissent petit à petit. Souvent, la vision centrale est bonne.

[PNDS](#) (PROTOCOLES NATIONAUX DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS) : doit être écrit par les centres

France Choroïdérémie - Association loi 1901 - Siret 488 917 808 00013

Cambous-1 rue de Lergue-34725 Saint André De Sangonis - www.france-choroideremie.org

de références, pas encore fait pour la choroïdérémie. C'est utilisé pour aider les professionnels dans la prise en charge/décision. Ce document est utilisé par les médecins conseils (MDPH, sécurité sociale...).

La mise au point d'un PNDS c'est un très gros travail !

SENSGENE répertorie les centres de référence et compétences et plein de documents.

Assurance maladie : ALD, choroideremie maladie hors liste. Les critères pour prendre en charge les frais de transports sont que la maladie > 6 mois et traitement particulièrement coûteux.

Conduite : centre d'expertise à Lille et à Renne pour évaluer si conduite possible et quelles adaptations proposer. Cela dure ½ journée.

Dans la choroïdérémie, beaucoup conduisent, les problèmes surviennent dans la conduite aux alentours de 40 ans.

Lors de la conduite, les patients "balayent" pour "boucher" les trous mais cela est épuisant.

Adaptation du permis de conduire en fonction des cas.

Maintenant, sur les permis de conduite il y a des mentions pour une conduite restreinte :

-limitée aux trajets de jour

-limitée à des trajets à l'intérieur d'une ville ou d'une région spécifique ou dans un rayon de kilomètres autour de votre lieu de résidence définis en amont

Il faut prévenir l'assureur de votre pathologie.

Discussions

- Intégration des grandes écoles/carières militaires : plus tolérants, dérogation possible même dans l'armée, handicap mieux pris en compte.

2. Rééducation visuelle

Luc Jean-Jean, [ARAMAV](#) et chef de service au CHU de Nîmes

2 Millions de déficients visuels en France.

Il y a une forte demande de rééducation basse vision car peu de centres spécialisés multidisciplinaires.

[Réseau ARIBa](#) : [annuaires de professionnels spécialisés basse vision](#) dans toute la France (opticiens, orthoptistes, orthoptistes...).

En France, il n'existe que 3 centres de réadaptation visuelle qui font une prise en charge complète (Nîmes, Toulouse et Paris).

Actuellement, une application de coordination de parcours est en cours de développement au CHU de Nîmes et à l'ARAMAV pour les patients. Une coordinatrice essaye d'organiser le parcours du patient depuis le diagnostic jusqu'à la rééducation basse vision, aide sociale...

ARAMAV reçoit des patients déficients visuels, 20 en hospitalisation complète et 8 en hospitalisation de jour.

Pluridisciplinaires : ergonomes, instructeurs en locomotion, psychomotriciens, orthoptistes, instructeurs en autonomie, éducateurs spécialisés pour s'occuper des patients entre des séances de rééducations, psychologues, assistantes sociales, médecins généralistes,

ophtalmologues.

Font une rééducation sur mesure, en fonction du potentiel visuel résiduel et des motivations du patient. [Propose 5 programmes](#).

Durée de séjour : 2 à 6 mois.

2 spécialités : basse vision et la surdité (patient en déficience visuelle ET auditive).

Parcours patient :

envoi d'un dossier analysé par la clinique

Si intéressant pour le patient alors une journée d'hospitalisation de jour est proposée pour réaliser une évaluation complète (sociale, visuelle...) afin de déterminer le programme sur mesure.

Puis le patient revient quelques mois plus tard pour sa rééducation.

Délais : entre réception du dossier complet et l'admission à la journée : 1 an puis quelques mois après cette journée pour réaliser la rééducation.

La rééducation, 3 phases :

phase 1 : bilan complet de 15 jours pour évaluer finement la vision et les capacités d'adaptation du patient.

phase 2 : début de la rééducation

phase 3 : la réadaptation, les activités de la vie quotidienne (transport en commun, retirer de l'argent...).

Objectif : optimiser au maximum ce qui reste de la vision.

ARAMAV participe à la création de nouveaux outils de rééducation pour faire bénéficier de leur savoir faire des patients qui ne viennent pas à la clinique.

L'ARAMAV a aussi développé un outil de simulation (en réalité virtuelle) de déficience visuelle et ,ce, pour mettre en situation par exemple les aidants.

Ils travaillent aussi sur les jeux sérieux pour mieux faire adhérer le patient à sa rééducation.

Teste (patients, professionnel) des outils d'industriels pour les labelliser ARAMAV rééducation basse vision : utile et adaptée.

Utiliser la réalité virtuelle pour immerger le patient ([projet VIRARE](#) Virtual Reality Assisted réhabilitation). Immerge le patient dans une cuisine virtuelle et donne des missions aux patients.

Cela leur permet d'évaluer les performances visuelles du patient avec un cadre identique (luminosité,difficultés...).

Travaille aussi sur la réalité augmentée : filme l'environnement et des objets virtuels sont intégrés en surimpression. Ont développé des petits jeux adaptatifs. Permet de travailler en vision intermédiaire et de loin.

Vont intégrer à street view. Les instructeurs en locomotion préparent des parcours et ,ce, pour préparer le patient (avec le casque de réalité virtuelle) avant de le faire réellement.

Évalue l'autonomie et la qualité de vie avant et après la rééducation.

L'ARAMAV construit actuellement une salle de repérage sonore pour faire du repérage de sources sonores mobiles.

Enjeu des prochaines années : que ces nouveaux outils (la réalité virtuelle), outre la rééducation aidée, soient utilisés pour valider des thérapies (car cadre standardisé).

L'association France choroidérémie remercie toutes les personnes qui ont fait le déplacement

France Choroidérémie - Association loi 1901 - Siret 488 917 808 00013

Cambous-1 rue de Lergue-34725 Saint André De Sangonis - www.france-choroideremie.org

pour assister à notre 4ème congrès (associations, intervenants, patients, scientifiques....) et tout particulièrement les personnes qui ont œuvré pour que cet événement soit possible.

V. ASSEMBLÉE GÉNÉRALE FCHM

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

1) Du côté de France Choroidérémie

Année consacrée à la préparation du 4ème congrès international à l'occasion des 20 ans de l'association.

2) Du côté des adhérents

Jacques Tuset nage toujours pour FCHM ;

Pierrot le Zygo et sa Team qui courent sous les couleurs de FCHM

Bain de Noël Salagou 10/12/23

Concert de Noël par la chorale chantons ensemble 03/12/23

Téléthon à Clermont l'hérault

La nocturne de Nîmes 21/10/23

20km de Paris 10/23

Marche nationale pour la vue à Sète 24/09/23

Six fours Swim cup 02/09/23

Traversée de Palavas à la nage 08/07/23

Course Montpellier reine 04/06/23

Le rapport moral est adopté à l'unanimité

II Rapport financier

Présentation du rapport financier par Amélie Zisswiler trésorière de l'association.

CER 2023 :

Ressources			Emplois		
	2023	2022		2023	2022
Ventes de produits et services			Mission sociale		
Ventes d'articles publicitaires			Dons à la recherche		25 000
Produits des événements	1 075	839	Information et sensibilisation		
Total des ventes de produits et services	1 075	839	Total mission sociale	0	25 000
Produits de gestion courante			Achats		
			Achats d'articles publicitaires		
Subvention recue		2980	Variation de stocks		
Collectes et dons	7682	9615	Frais pour l'organisation d'événements	849,03	560
Cotisations	11361,06	7993	Total achats	849,03	560
Portail de dons Alvarum	4,11	170	Services extérieurs		
Produit divers gestion courante			Frais de Participation aux symposiums	3024,4	
Abandon Frais	1381,4		Cotisation association	310	
Total produits de gestion courante	20 428	20 758	Frais bancaires		
Produits financiers			Location de salle		
Produit du Livret A	1930	801	Frais d'informatique et fournitures	472	472
Total produits financiers	1930	801	Affranchissements		
Total RESSOURCES			Assurances	165,45	159
	23 433	22 398	Dépréciation de stock		
			charges de gestion courante		
			charges sur exercice antérieur	2808	
			Total services extérieurs	6779,85	631
			Charges financières		
			Frais bancaires	243	274
			Total charges financières	243	274
			Total EMPLOIS		
				7 872	26 465
			RESULTAT NET		
				15 561	-4 067

Bilan de l'année 2023 :					
ACTIF			PASSIF		
	2023	2022		2023	2022
Immobilisations			Capitaux propres		
		0	Fonds associatifs et réserves	56 792	35 859
Total immobilisations		0	Résultat net de l'exercice	15 561	-4 067
Stocks			Total Fonds associatifs	72 353	31 792
Stocks articles publicitaires	4 584	4 584			
provision pour dépréciation	-4 584	-1 777			
Total Stocks	0	2 808			
Actifs en cours			Passif en cours		
créances	5 734	7 669	dettes		
Credit cooperatif- compte courant	52 523	16 195	Provision		
Créance non parvenue	0		factures non parvenues		
compte Paypal	4 713	37 668	66 630		
Credit cooperatif- livret A	76 013	59 083	Avances sur Adhésions à vie		
total Actifs en cours	138 983	120 615	66 630		
Autres Actifs			Total passif en cours		
charges payées d'avance	1 710	-23 290		68 340	68 340
total autres Actifs	1710	-23 290	Dettes à long terme		
Total ACTIF			Total dettes à long terme		
	140 693	100 133			
			Total PASSIF		
				140 693	100 132

Le bilan financier est **approuvé à l'unanimité**.

III Bureau

Le nouveau bureau est élu à l'unanimité.

Postes	Bureau 2023	Bureau 2024
Présidente	Marie-Catherine Grès-Faure	Marie-Catherine Grès-Faure
Vice-président	Stéphanie Rosenblatt Gérard Mancel	Stéphanie Rosenblatt
Trésorière	Thomas Volle	Valérie Launay
Trésorier adjointe	Amélie Zisswiler	
Secrétaire	Nathalie Moitrier	Nathalie Moitrier
Secrétaire- adjointe	Stéphanie Carballal Bernet	Stéphanie Carballal Bernet

Les coordonnées de gestion de l'association seront mises à jour pour correspondre au siège social c'est-à-dire : Cambous-1 rue de Lergue-34725 Saint Andre De Sangonis.

IV Résolutions et décisions de financement

En 2024 France Choroidérémie va financer la recherche à hauteur de 70 000 euros (recherche de Viki), sommes votées précédemment (en 2023,2022...) et non encore versées.

La séance est levée à 17h

Montpellier le 17 mai 2024

La Présidente

Marie-Catherine GRES-FAURE

La secrétaire

Nathalie Moitrier