



**HAL**  
open science

# État des lieux des thérapies géniques en ophtalmologie

Victor Dupuy

► **To cite this version:**

Victor Dupuy. État des lieux des thérapies géniques en ophtalmologie. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04152439

**HAL Id: dumas-04152439**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04152439v1>**

Submitted on 5 Jul 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

# THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA  
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 28 Juin 2023

PAR

M Victor Dupuy

Né(e) le 10 Mai 1997 à Carpentras

EN VUE D'OBTENIR  
LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

**ETAT DES LIEUX DES THERAPIES  
GENIQUES EN OPHTALMOLOGIE**

**JURY :**

Président : Professeur Florence Sabatier-Malaterre

Membres : Docteur Jérémy Magalon

Docteur Vasken Artinian

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI  
Mme Muriel MASI

## ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN  
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	--

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023



« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

## Remerciements

### **À la présidente du jury, le Professeur Florence Sabatier-Malaterre,**

Merci pour la confiance et la liberté d'écriture que vous m'avez accordées et l'intérêt que vous avez porté à mon sujet.

### **À mon directeur de thèse, le Docteur Jérémy Magalon,**

Merci pour vos conseils, vos encouragements et votre aide dans la rédaction de cette thèse. Merci également pour votre engagement sans faille auprès des étudiants de la faculté.

### **Au Docteur Vasken Artinian et l'équipe de la pharmacie Pieri-Artinian,**

Je tiens à tous vous remercier chaleureusement pour les années passées à vos côtés qui ont forgé ma vision de la pharmacie. Evoluer à vos côtés a été une véritable chance dans mon parcours étudiant, je suis donc heureux de compter le Docteur Artinian dans mon jury.

### **À l'équipe de l'Institut de la Vision,**

Merci pour ce stage enrichissant et passionnant. Merci Serge et Emmanuel pour la confiance que vous m'avez accordée, merci à toute l'équipe d'avoir rendu ce stage inoubliable.

### **À l'équipe de la CISAM,**

Merci de m'avoir fait confiance lors de ma quatrième année et permis de tester le métier passionnant de Business Developer. Cette expérience a été cruciale dans mon parcours et mon orientation. Merci en particulier à Charlie, pour ta disponibilité et tes conseils.

### **À l'équipe marketing mélanome de chez Novartis,**

Merci de m'avoir accueilli pour mon stage de cinquième année, c'était un honneur et un plaisir de faire partie de cette entreprise. J'ai adoré cette expérience à vos côtés, qui a confirmé mon envie de rejoindre une école de commerce.

### **À l'équipe de Bryan, Garnier & Co,**

Merci pour les 6 mois passés à Londres à vos côtés et de m'avoir tant appris sur vos métiers.

**À l'équipe de Pharmacie Clinique de la Timone,**

Je suis chanceux d'avoir pu passer mon externat au sein de la meilleure équipe de l'AP-HM. Je garde un magnifique souvenir de cette expérience avec vous.

**Au Professeur Françoise Dignat-George,**

Merci de m'avoir encouragé et aidé dans le cadre de la création de la JPM. Vous avez été un soutien précieux lors de ma scolarité et vous avez joué un rôle clé dans mon orientation.

**À tous les enseignants de la faculté,**

Merci de partager avec nous votre passion et votre expertise. Merci en particulier au Docteur Ciccolini de rendre la Pharmacocinétique passionnante, à Pascal Prinderre d'avoir tout donné pour aider les étudiants de la filière industrie, et au Docteur Devred pour son soutien sans faille. Merci également au Docteur Dubois pour sa disponibilité et ses conseils.

**Aux présidents de la Junior Phocéenne du Médicament,**

Merci Axel, Charlotte et Baptiste d'avoir pris ma succession et fait tout votre possible pour développer la JPM et lui permettre de rendre service au plus grand nombre d'étudiants et d'entreprises possibles.

**À l'équipe d'ESSEC Life Sciences,**

Je suis heureux d'avoir pu organiser avec vous tous ces événements, et particulièrement Finance in Healthcare au Parisanté Campus.

**À toutes les personnes que j'ai rencontrées lors de mes études,**

Que ce soit à l'AE2P, à l'ALEE, à l'ANEPF, à l'EPSA, à l'ESSEC... vous avez tous contribué à la richesse de mon parcours étudiant et m'avez motivé à rejoindre des projets utiles et captivants. Merci notamment à Romain, Chloé, James, Guillaume, Anass, William, Sid, Maëva, Sélim, Marie, Roxane, Emma, Zoé, Cléo, Quentin, Nassim, Rayhan, Balthazar, José, Anne, Maxime, Axel, Pierre, Mehdi, Thomas, Anne, Stéphane...

### **À mes amis du Vaucluse,**

Merci de m'avoir toujours encouragé dans mon parcours et accepté mes absences à certains anniversaires et certaines vacances. J'ai de la chance d'avoir la meilleure bande de potes dont on puisse rêver.

### **À ma famille,**

Maman, Papa, Tom, Edgar, merci d'avoir toujours été là pour moi. Vous avez su m'encourager, me reconforter, me canaliser, me féliciter, me cadrer, ... Je ne pourrai jamais exprimer à quel point vous êtes importants à mes yeux.

Merci les cousins Pierre, Paul et Simon pour tous les moments mémorables que nous avons vécus ensemble dans les cousinades, et ceux qui nous attendent.

Merci Mamoune de toujours être là pour écouter les tracas de ton petit fils et de rendre la vie plus belle autour de toi.

Merci Papy et Mamie pour toutes les histoires extraordinaires que vous nous racontez, j'ai hâte qu'elles soient mises sur papier.

Merci à mes oncles et tantes qui sont tous des modèles dont j'essaie de m'inspirer au quotidien.

### **À Vincent,**

Merci d'être le coloc' et l'ami idéal en toutes circonstances. De Marseille à Issy, je suis toujours aussi heureux de partager mon quotidien avec toi.

### **À Emilie,**

Tu sais déjà tout. Sans toi, cette thèse n'aurait probablement pas pu être soutenue. Il me serait impossible d'exprimer combien je te remercie et combien je t'aime. Tu es une personne formidable qui rend la vie plus belle et plus facile, je suis heureux de la vivre à tes côtés.

### **À la famille Bonanno,**

Merci infiniment pour tout ce que vous faites pour moi, et tous les moments heureux passés avec vous. Vous êtes la plus belle belle-famille qui puisse être, merci de m'avoir accueilli dès le premier jour.

## Sommaire

Remerciements .....	8
Abréviations .....	13
Introduction .....	16
Partie 1 : Contexte .....	17
Les maladies géniques .....	17
Thérapies géniques .....	21
Définition et stratégies .....	21
Les vecteurs .....	22
Réglementation et développement .....	26
Rappels sur le système visuel .....	29
Le système oculo-palpébral.....	29
Le globe oculaire .....	29
Les voies optiques .....	32
Les aires visuelles.....	33
Partie 2 : Applications en ophtalmologie .....	34
Pathologies de la rétine.....	34
Sites d'injections de thérapies géniques .....	34
Les dystrophies rétiniennes héréditaires .....	36
Pathologies acquises de la rétine .....	60
Neuropathies optiques .....	68
Neuropathie optique héréditaire de Leber (LHON) .....	68
Glaucome .....	71
Maladies du segment antérieur de l'œil.....	74
Voies d'administration .....	75
Dystrophie Endothéliale Cornéenne de Fuchs ou « cornea gutatta ».....	76
Syndrome de Gougerot-Sjögren – Sécheresse oculaire .....	76

Kératite herpétique récidivante .....	77
Conclusion.....	79
Bibliographie .....	80
Table des figures .....	92
Table des tableaux .....	93
Serment de Galien .....	94
Résumé Français / Anglais.....	95

## Abréviations

AAV: Adeno Associated Virus, Virus Adeno-Associé

ACL/ LCA : Amaurose Congénitale De Leber

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AGTC : Applied Genetic Technologies Corporation

AIPL1 : Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein Like 1

AMM : Autorisation De Mise Sur Le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARN : Acide Ribonucléique

ARNg : ARN guide

ARNm : ARN messenger

ARVO : Association for Research in Vision and Ophthalmology

ASMR : Amélioration Du Service Médical Rendu

ASO : Oligonucléotide Antisens

ATMP : Advanced Therapy Medicinal Product

ATP: Adénosine Triphosphate

BCD: Dystrophie Cristalline De Bietti

BCVA : Best Corrected Visual Acuity

BLA : Biologic License Application

CAR-T : Chimeric Antigenic Receptor-T

CBER : Center for Biologics Evaluation and Research

CEP290 : Centrosomal Protein of 290kDA

CNG : Cyclic-Nucleotide-Gated

CRISPR: Courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées

CRISPR-Cas9: CRISPR associated protein 9

CTA : Clinical Trial Application

DCI : Dénomination Commune Internationale

DMEK : Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty

DMLA / AMD : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge

EIAV : Virus De l'Anémie Infectieuse Equine

EMA : Agence Européenne des Médicaments

EP : Epithélium Pigmentaire

ETS : organisme d'Evaluation des Technologies de la Santé

FDA : Food and Drug Administration, Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux

FECD : Dystrophie Endothéliale Cornéenne De Fuchs

FST : Full Field Stimulus Threshold (seuil de sensibilité en champ total)

GCAP : Protéine Activatrice De La Guanyl Cyclase

GMPC : Guanosine Monophosphate Cyclique

GTPase : Guanosine Triphosphate Phosphatase

HAS : Haute Autorité de Santé

HSV : Herpes Simplex Virus

iCRVO : Occlusion Ischémique De La Veine Centrale De La Rétine

IDLV : Intégrase Déficient Lentiviral Vector

IIT: Essai Clinique A L'initiative De L'investigateur

IND : Investigational New Drug

IPA : Ingrédients Pharmaceutiques Actifs

ITR : Inverted Terminal Repeats

IVT : Injection Intravitréenne

LCA / ACL : Amaurose Congénitale De Leber

LHON : Leber Hereditary Optic Neuropathy

LV : Lentivirus

MERTK : Myeloid-Epithelial-Reproductive Tyrosine Kinase

MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

miARN : micro ARN

MLMT: Multi-Luminance Mobility Test

MTG : Médicaments de Thérapie Génique

OCT : Tomographie par Cohérence Optique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PDE : phosphodiesterase



PEDF : Facteur Dérivé de l'Épithélium Pigmentaire  
PRIME : Priority Medicines  
rAAV : AAV recombinant  
RdCVF: Rod-derived Cone Viability Factor  
retGC : Récepteur Guanyl Cyclase  
RHO : Rhodopsine  
RLBP1 : Retinaldehyde Binding Protein 1  
RMAT : Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation  
RNase H : Ribonucléase H  
RP : Rétinite Pigmentaire  
RPE65 : Retinal Pigment Epithelium-Specific 65  
RPGR : Régulateur De La Rétinite Pigmentaire GTPase  
scAAV : self-complementary AAV  
SD : Standard Deviation (écart type)  
siARN : petit ARN interférent  
SOC : Standard De Soins  
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor  
VFN : Visual Function Index  
VFQ : Visual Function Questionnaire  
VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine  
XLRP: X-linked Retinitis Pigmentosa  
XLRS : Rétinoschisis Lié à l'X

## Introduction

La thérapie génique est une approche thérapeutique révolutionnaire visant à introduire du matériel génétique à des fins thérapeutiques ou prophylactiques, permettant ainsi de lutter par exemple contre les maladies génétiques héréditaires. Les avancées technologiques nécessaires au développement de thérapies géniques sûres et efficaces sont le fruit de décennies de recherche.

Les premiers jalons de cette discipline ont été posés par la découverte de la structure de l'ADN en 1953 par James Watson, Francis Crick, Maurice Wilkins et Rosalind Franklin<sup>1</sup>. Plus tard, la découverte du code génétique par Marshall Nirenberg, Har Khorana et Severo Ochoa, a permis une meilleure compréhension de la relation entre les gènes et les protéines<sup>2</sup>. En 1973, des chercheurs ont réussi pour la première fois à insérer du matériel génétique dans une bactérie *Escherichia coli* à l'aide d'un plasmide, qui s'est ensuite répliqué et exprimé dans la bactérie<sup>3</sup>. Cette percée technologique a conduit au premier essai clinique en 1990. Cependant, en 1999, un événement marquant s'est produit avec le premier décès d'un patient lors d'un essai clinique, suite à une réaction immunitaire au traitement<sup>4</sup>. En conséquence, la FDA a renforcé l'attention portée à la sécurité des vecteurs viraux.

En 2003, la Chine a autorisé la commercialisation du premier traitement de thérapie génique, Gendicine®, qui utilise un adénovirus exprimant le gène p53 pour le traitement des cancers de la tête et du cou<sup>5</sup>. Ce n'est que dix ans plus tard, en 2012, que la Commission européenne a autorisé la commercialisation du Glybera®, la première thérapie génique approuvée en Europe<sup>5</sup>. Ce traitement a été retiré du marché en 2017 par la société UniQure qui le commercialisait en raison d'un échec commercial. Cette année-là, la première thérapie génique en ophtalmologie est autorisée par la FDA. Il s'agit du voretigène néparvovec-rzyl (Luxturna®) pour traiter les dystrophies rétiniennes héréditaires résultant de mutations bi-alléliques du gène RPE65 (retinal pigment epithelium-specific 65). Cette approbation a été suivie par son autorisation en Europe en 2018<sup>6</sup>. Encouragée par ce premier succès obtenu dans le traitement des dystrophies rétiniennes héréditaires, la recherche s'est étendue à des affections affectant toutes les composantes du système visuel. Dans la première partie de cette thèse, nous passerons en revue les principes fondamentaux des thérapies géniques et verrons que l'œil est un organe idéal pour ces traitements, tandis que la deuxième partie sera consacrée à la description de l'état actuel des applications cliniques en ophtalmologie.

## Partie 1 : Contexte

Comme nous l'avons vu, la compréhension de la génétique a permis, au fur et à mesure des découvertes, de mieux comprendre l'origine des maladies génétiques, leurs transmissions, ainsi que la mise au point de traitements tels que les thérapies géniques. Nous verrons donc quelques rappels sur la génétique puis sur les thérapies géniques, et enfin sur l'anatomie du système de la vision.

### Les maladies géniques

Le noyau des cellules humaines contient 23 paires de chromosomes, dont une paire de chromosomes sexuels (gonosomes) et 22 paires d'autosomes. Un gène correspond à une unité définie, localisée sur un chromosome. Les différentes versions d'un gène sont appelées allèles. Lorsque les deux allèles d'un gène sont identiques, cela s'appelle l'homozygotie, lorsqu'ils sont différents, c'est l'hétérozygotie. Un allèle récessif produit son effet seulement lorsqu'il existe sur les deux chromosomes de la paire, alors qu'un allèle dominant exprime sa caractéristique même lorsqu'il n'est présent qu'en un seul exemplaire. En plus des chromosomes du noyau, du matériel génétique se trouve également dans les mitochondries<sup>7</sup>. Chaque cellule contient de nombreuses mitochondries, chacune contenant un chromosome mitochondrial d'ADN circulaire.

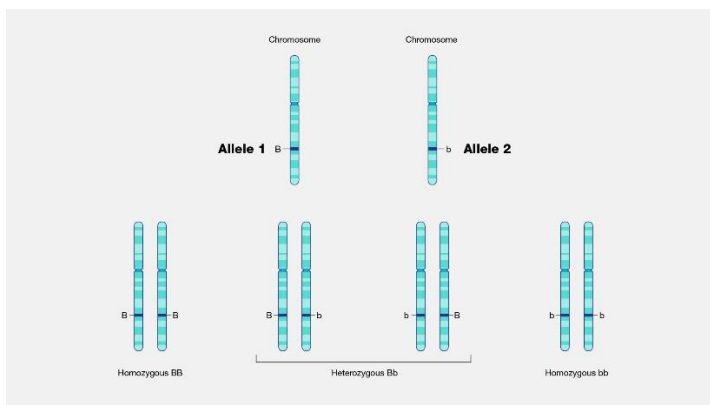


Figure 1 - Allèles, homozygotie, hétérozygotie<sup>8</sup>

Le génome humain contient plus de 20 000 gènes codant pour des protéines<sup>9</sup>, qui remplissent diverses fonctions dans l'organisme telles que le transport, la réponse immunitaire ou la digestion. L'ADN est transcrit par l'ARN-polymérase en acide ribonucléique messager (ARNm) qui passe ensuite dans le cytoplasme pour y être traduit en protéine grâce au code génétique qui définit la correspondance entre les codons (triplets de nucléotides) et les acides aminés<sup>7</sup>. Il existe d'autres ARN, non codants, qui remplissent d'autres fonctions telles que les ARN ribosomiques, les ARN de transfert et les petits ARN nucléaires.

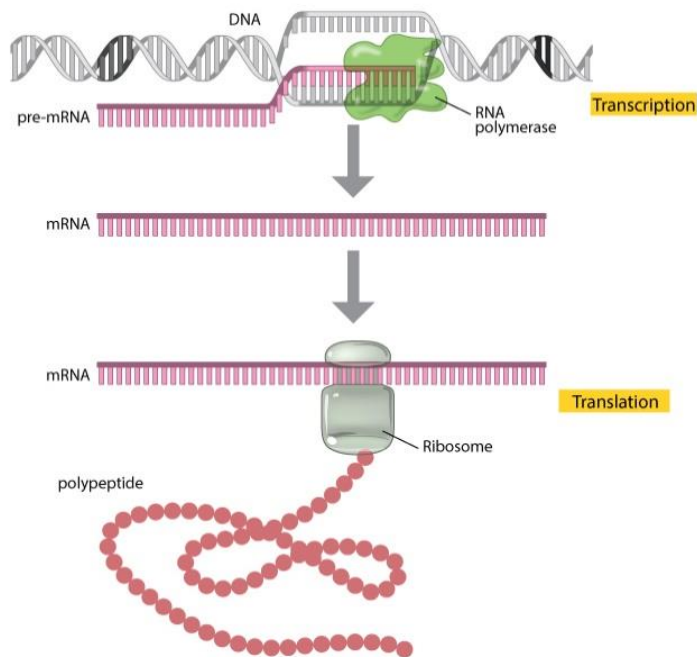
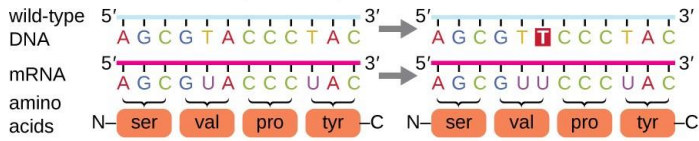


Figure 2 - De l'ADN aux protéines<sup>10</sup>

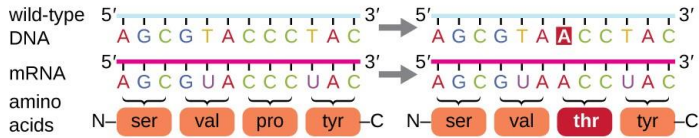
Des anomalies génétiques sur un ou plusieurs gènes peuvent apparaître aléatoirement. Les substitutions nucléotidiques correspondent au remplacement d'un nucléotide par un autre. La conséquence peut être une mutation silencieuse, dans ce cas le nouveau codon formé code pour le même acide aminé en raison de la dégénérescence du code génétique, une mutation faux-sens qui produit un acide aminé différent modifiant ainsi la protéine, ou à une mutation non-sens en devenant un codon stop qui entraîne la production d'une protéine incomplète. Les délétions ou insertions de quelques nucléotides sont également possibles et peuvent entraîner un décalage du cadre de lecture. Les réarrangements génomiques, tels que les délétions, duplications, inversions et translocations, sont causés par des événements de recombinaison homologues ou non<sup>11</sup>.

**point mutation:** substitution of a single base

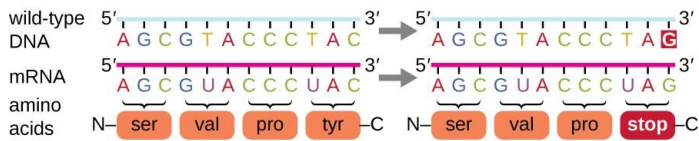
**silent:** has no effect on the protein sequence



**missense:** results in an amino acid substitution



**nonsense:** substitutes a stop codon for an amino acid



**frameshift mutation:** insertion or deletion of one or more bases

**Insertion or deletion** results in a shift in the reading frame.

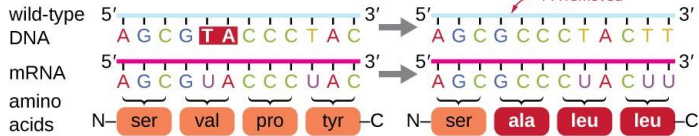


Figure 3 - Les mutations et leurs impacts sur la protéine<sup>12</sup>

		Second nucleotide				
		U	C	A	G	
First nucleotide	U	UUU Phe	UCU Ser	UAU Tyr	UGU Cys	U
	UUC	UCC Ser	UAC Tyr	UGC Cys	C	
	UUA Leu	UCA Ser	UAA STOP	UGA STOP	A	
	UUG	UCG Ser	UAG STOP	UGG Trp	G	
C	CUU Leu	CCU Pro	CAU His	CGU Arg	U	
CUC	CCC Pro	CAC His	CGC Arg	C		
CUA	CCA Pro	CAA Gln	CGA Arg	A		
CUG	CCG Pro	CAG Gln	CGG Arg	G		
A	AUU Ile	ACU Thr	AAU Asn	AGU Ser	U	
AUC	ACC Thr	AAC Asn	AGC Ser	C		
AUA	ACA Thr	AAA Lys	AGA Arg	A		
AUG	ACG Thr	AAG Lys	AGG Arg	G		
G	GUU Val	GCU Ala	GAU Asp	GGU Gly	U	
GUC	GCC Ala	GAC Asp	GGC Gly	C		
GUA	GCA Ala	GAA Glu	GGA Gly	A		
GUG	GCG Ala	GAG Glu	GGG Gly	G		

Figure 4 - Code génétique<sup>10</sup>

Ces mutations peuvent donc altérer certaines protéines et être à l'origine d'une maladie génétique. Le mode de transmission d'une maladie génétique peut être sous forme d'hérédité mendélienne (maladie monogénique impliquant le génome nucléaire), d'hérédité mitochondriale ou multifactorielle (dépend de plusieurs gènes et de facteurs environnementaux). Il en existe environ 10 000, qui peuvent donc se transmettre selon 5 grands modes selon le chromosome et le caractère dominant ou récessif<sup>13</sup>.

Tableau 1 - Modes de transmission des maladies

Transmission	Caractéristiques	Exemple de maladie
Autosomique dominante	Mutation sur un autosome Un allèle muté suffit Au moins un parent atteint	Rétinite Pigmentaire 4 (RHO)
Autosomique récessive	Mutation sur un autosome Deux allèles doivent être mutés Les deux parents sont porteurs	Amaurose Congénitale de Leber 2 (RPE65)
Liée à l'X dominante	Mutation sur le chromosome X Un allèle muté suffit Les femmes sont plus souvent affectées Pas de transmission père-fils	Déficit en ornithine carbamyl transférase
Liée à l'X récessive	Mutation sur le chromosome X Chez la femme, deux allèles doivent être mutés Les hommes sont plus souvent affectés Pas de transmission père-fils	Rétinite Pigmentaire 2 (liée à l'X)
Mitochondriale	Ne dépend pas du sexe Transmission maternelle	Neuropathie Optique Héritaire de Leber (LHON)

## Thérapies géniques

### Définition et stratégies

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) définit les Médicaments de Thérapie génique (MTG) comme « tout produit obtenu par un ensemble de procédés de fabrication visant au transfert d'un gène prophylactique, diagnostique ou thérapeutique chez l'Homme et son expression consécutive in vivo »<sup>14</sup>. L'agence définit le système d'administration contenant le système d'expression comme le vecteur, qui peut être d'origine virale ou non. La thérapie peut être administrée in vivo, directement à l'intérieur du corps, ou ex vivo, avec une modification de cellules à l'extérieur du corps avant réintroduction chez le patient<sup>15</sup>.

Il existe différentes stratégies de thérapie génique. La thérapie de supplémentation génique vise à introduire de l'ADN contenant une version fonctionnelle d'un gène lorsqu'une mutation a entraîné une perte de fonction. Cette stratégie est particulièrement adaptée pour les maladies autosomiques récessives et a été utilisée par le Luxturna®. La stratégie de compensation consiste à introduire un gène différent de celui qui est défectueux afin de compenser la perte de fonction. Cette approche est particulièrement appropriée lorsque le gène responsable de la maladie n'est pas identifié ou lorsque la maladie est à un stade avancé. La thérapie de suppression génique, ou silençage, a pour but de réduire l'expression d'un gène anormal, notamment dans le cadre des maladies à transmission dominante. Cette méthode fait notamment appel à des oligonucléotides antisens (ASOs), des petits ARN interférents (siARN), et des microARN (miARN). L'utilisation de petits ARN interférents (siARN) peut également permettre la production d'une protéine fonctionnelle par modification directe de l'ARN. La technique d'édition génique permet quant à elle de modifier le gène pathologique, ce qui est également adapté dans le cadre des maladies à transmission dominante. La technologie CRISPR-Cas9 a constitué un développement considérable pour cette technique : un ARN guide (ARNg) reconnaît la séquence à cibler puis la protéine Cas9 clive l'ADN double brin pour supprimer ou insérer une séquence<sup>16</sup>.

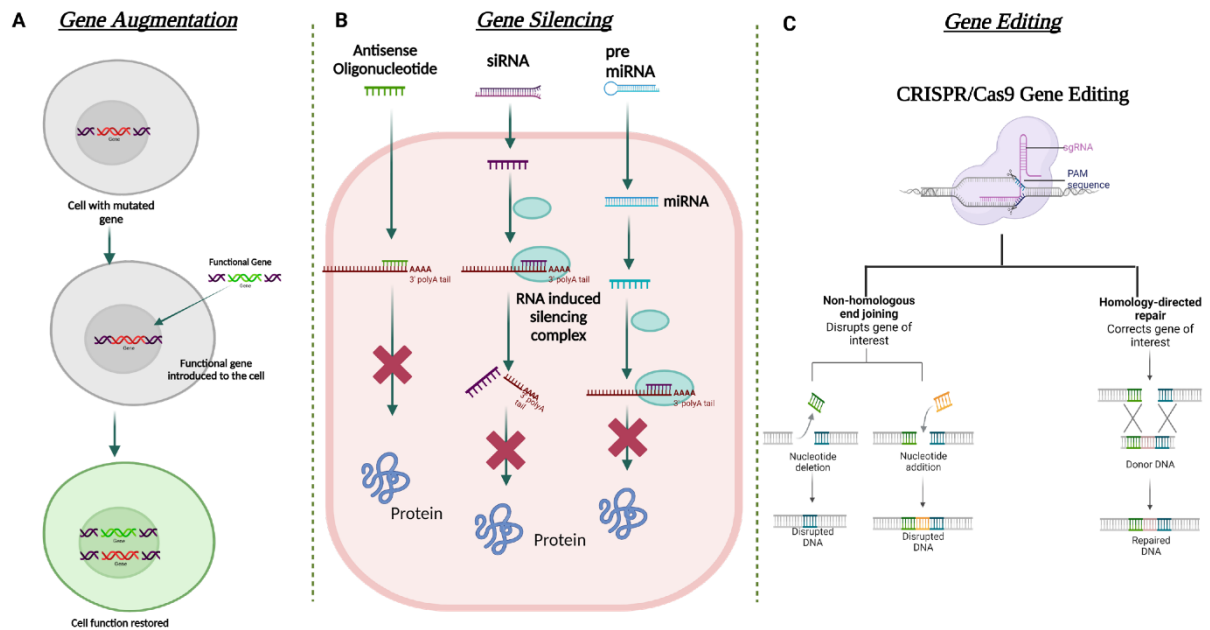


Figure 5 - Stratégies de thérapie génique<sup>16</sup>

### Les vecteurs

Afin de mettre en place les stratégies listées précédemment, des vecteurs sont nécessaires pour apporter le matériel génétique. Ils peuvent être divisés en deux catégories : les vecteurs viraux et non-viraux.

Vecteur	Adénovirus	AAV	Lentivirus	Non Viraux
Capacité	30kb	5kb	8kb	Très grande taille
Intégration	Non	Rare	Oui	Rare
Expression	Transitoire	Long terme dans les cellules post mitotiques	Long terme et stable dans les cellules filles	Généralement transitoire
Réponse immunitaire	Elevée	Relativement faible	Faible	Faible
Utilisation	Rétinoblastome	La plupart des essais, Luxturna®	Syndrome Usher	de Uvéite

Tableau 2 - Comparaison des vecteurs de thérapie génique (repris de Nathalie Lannoy et Cédric Hermans ont comparé les différents vecteurs<sup>17</sup>)



### *Vecteurs viraux*

Les vecteurs viraux sont des outils efficaces pour transporter du matériel génétique dans le noyau des cellules hôtes, ils sont donc impliqués dans la plupart des essais cliniques de thérapie génique<sup>18</sup>. Pour assurer la sécurité des patients, ces vecteurs ne doivent pas être pathogènes, réplicatifs. Les vecteurs non-intégratifs sont également moins risqués en évitant de s'intégrer dans les séquences pro-oncogènes. Enfin, l'immunogénicité peut impacter la sécurité comme l'a démontré le décès en 1999, mais aussi l'efficacité du traitement par neutralisation du vecteur une fois administré dans l'organisme. Des vecteurs viraux recombinants ont donc été développés en remplaçant les composants pathogènes des virus par le matériel génétique thérapeutique. D'autre part, un vecteur idéal permettrait de cibler spécifiquement le type de cellule souhaité, ainsi qu'une expression durable du gène thérapeutique. Le premier point est permis par l'utilisation de différentes familles de virus et le pseudotypage, qui consiste à utiliser des enveloppes différentes pour conférer le tropisme souhaité. Le second point est favorisé par l'utilisation de promoteurs appropriés.

#### *Adénovirus*

L'adénovirus est un virus à ADN double brin qui a la capacité d'infecter à la fois les cellules en division et les cellules quiescentes. Ce type de vecteurs présente de nombreux avantages : la connaissance et la facilité de manipulation de son génome, son tropisme large et sa capacité de transporter de grands gènes (30kb), mais aussi une absence de réplication chez l'hôte. Cependant, malgré le fait qu'il ait été le premier vecteur à être évalué lors d'essais cliniques, l'utilisation de l'adénovirus a diminué en raison de la forte réponse immunitaire qu'il induit, provoquant une inflammation et l'élimination des cellules transduites, allant jusqu'au décès d'un patient en 1999 mentionné précédemment<sup>19</sup>.

#### *Virus adéno-associé*

L'AAV est un virus appartenant à la famille des Parvoviridae qui n'est pas pathogène pour l'Homme et peut aussi infecter à la fois les cellules en division et quiescentes. La petite taille de son ADN simple brin est principalement due au fait que son génome ne contient pas tous les gènes nécessaires à sa réplication et qu'il profite de ceux exprimés par la cellule hôte. Pour construire un vecteur recombinant, les deux gènes de l'AAV (pour la réplication et la capsid) sont remplacés par la cassette thérapeutique. Les éléments terminaux, inverted terminal repeats (ITR), sont conservés de chaque côté du génome pour permettre la réplication et

l'encapsidation. L'AAV délivre ensuite le matériel génétique sous forme d'épisome circulaire extra-génomique, qui ne s'intègre que rarement dans le génome humain, ce qui assure la sécurité d'utilisation de ce vecteur. Cela permet également une expression long-terme dans les cellules quiescentes telles que les neurones<sup>19</sup>.

Certains chercheurs ont réussi à contourner la taille limite de la cassette en divisant les gènes de trop grande taille dans plusieurs vecteurs, en ajoutant des séquences de regroupement. Cette technique a notamment été utilisée pour les gènes MYO7A et CEP290. D'autre part, des chercheurs ont développé des self-complementary AAV (scAAV) qui permettent une expression rapide du gène en utilisant un génome palindromique permettant de former une molécule d'ADN double brin disponible transcriptionnellement sans avoir à synthétiser le brin complémentaire. En revanche, cette technique divise par deux la taille du gène transportable.

Différents variants de capsid, qu'ils soient naturels ou génétiquement modifiés, ont été utilisés pour cibler des types cellulaires spécifiques par pseudotypage. L'utilisation des variants naturels peut être limitée en raison de la présence d'anticorps neutralisants chez les patients, qui ont pour conséquence une expression génique réduite ou absente. Certains variants artificiels sont en cours de développement, notamment pour le ciblage des photorécepteurs de la rétine, même lorsqu'ils sont administrés par voie intravitréenne (voir plus loin). À titre d'exemple, le Luxturna® utilise un rAAV2/2 (génome de l'AAV2 avec une capsid de type 2).

## Lentivirus

Le lentivirus est un rétrovirus à ARN simple brin qui a également la capacité d'induire une transduction dans les cellules en division et les cellules quiescentes dans un large éventail d'organes cibles. Les vecteurs lentiviraux sont dérivés des lentivirus primates tels que le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) ou le Virus de l'Anémie Infectieuse Equine (EIAV). Les lentivirus intègrent leur ADN complémentaire (ARN rétrotranscrit) dans le chromosome des cellules cibles, ce qui permet une expression génique soutenue mais, comme tous les systèmes intégratifs, peut augmenter le risque de mutagenèse par insertion et d'oncogenèse. Leur cassette génique étant relativement grande, ces vecteurs peuvent être utilisés dans les maladies où le gène est trop long pour les AAV, tel que le syndrome d'Usher que nous étudierons plus tard.

### *Thérapie Génique Non Virale*

Les vecteurs non viraux sont une alternative aux vecteurs viraux qui permettent d'éviter les réponses immunitaires indésirables. Ils sont faciles à produire et présentent peu de risques de causer des maladies, mais leur efficacité in vivo reste limitée. Ils permettent le transfert de divers types de matériel génétique, tels que de grands plasmides d'ADN, de petits ADN (oligonucléotides) et des molécules d'ARN, en utilisant des méthodes chimiques et physiques. Les méthodes chimiques utilisent par exemple des lipides, des polymères et de peptides qui forment des nano-complexes avec le matériel génétique capables de pénétrer dans les cellules ou d'être endocytés. Les méthodes physiques comprennent l'utilisation d'impulsions électriques, d'ultrasons ou encore de champs magnétiques.

## Réglementation et développement

### *Conception des essais cliniques*

Les promoteurs sont confrontés à des défis lorsqu'il s'agit de démontrer la sécurité et l'efficacité. Les populations de patients sont peu nombreuses pour les indications cibles. De plus, dans le cas d'indications potentiellement mortelles pour lesquelles il n'existe pas de thérapies approuvées, il est contraire à l'éthique d'administrer un placebo. Par conséquent, il n'est pas possible de mettre en place un essai contrôlé randomisé. Heureusement, les promoteurs peuvent emprunter des stratégies aux développeurs de médicaments orphelins et utiliser le standard de soin (SOC) au lieu d'un placebo. S'il n'existe pas de SOC, l'histoire naturelle de la maladie ou les études d'observation permettent de comparer l'évolution de la maladie en l'absence de traitement. Il convient de noter que l'utilisation de cette stratégie peut entraîner la réalisation d'études post-approbation conditionnelle. Il faut choisir un critère d'évaluation clairement lié à la maladie traitée. Cependant de nombreux concepteurs de thérapies géniques s'appuient sur des critères de substitution, susceptibles de prédire un bénéfice clinique à long terme, pour démontrer l'efficacité de leur produit. Par exemple, la pression artérielle peut prédire la mortalité due aux maladies cardiovasculaires. Les agences réglementaires sont ouvertes à cette approche si le critère de substitution est validé pour montrer une corrélation avec le résultat clinique escompté.

### *Soumissions du dossier*

Aux Etats-Unis, les produits de thérapie génique sont réglementés par le Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) de la FDA. Les promoteurs suivent les mêmes procédures que pour les autres thérapies : soumission d'une demande IND pour autorisation et réalisation d'essais cliniques, préparation et soumission d'une demande de licence biologique (BLA) pour approbation, avec des réunions d'étape et réponse aux questions de l'agence. Les promoteurs doivent demander à participer au programme de thérapie avancée en médecine régénérative (Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation, RMAT) en même temps qu'ils déposent leur demande d'IND. Le programme RMAT accélère le développement de thérapies prometteuses qui traitent, modifient, inversent ou guérissent des maladies graves ou mortelles pour lesquelles il existe un besoin médical non satisfait. Les voies accélérées, telles que la désignation fast track, la désignation breakthrough therapy, l'approbation accélérée et la désignation priority review, sont également possibles. Le RMAT offre d'autres avantages, notamment des réunions pour discuter des critères de substitution pour soutenir l'approbation

accélérée et l'obtention d'un accord sur les exigences post-approbation telles qu'un essai clinique supplémentaire.

En Europe, les thérapies géniques sont évaluées par le Comité des médicaments de thérapie innovante. Là aussi, les promoteurs suivent les mêmes procédures que pour les autres thérapies : soumission et approbation des demandes d'essais cliniques (CTA), réalisation des essais cliniques, préparation et soumission d'une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour approbation, demande d'avis scientifique et réponse aux questions de l'agence. Les promoteurs éligibles s'inscrivent au programme PRIME de l'EMA, qui vise à donner la priorité au développement de médicaments qui répondent à un besoin non satisfait. Les promoteurs reçoivent des informations supplémentaires (par exemple, sur la conception des essais cliniques) et la thérapie peut faire l'objet d'une évaluation accélérée. L'EMA désigne un point de contact dédié à l'examen de la thérapie. Cette personne peut même obtenir un retour d'information de la part des organismes d'évaluation des technologies de la santé afin de faciliter les négociations relatives au remboursement. Comme aux États-Unis, il est possible d'obtenir une désignation orpheline, mais une fois l'autorisation de mise sur le marché accordée en Europe, les promoteurs doivent négocier le remboursement avec un organisme d'Evaluation des Technologies de la Santé (ETS) dans chaque État membre, conformément à l'accord sur l'Espace Economique Européen. L'EMA a lancé le consortium EUnetHTA 21 en 2022, afin d'obtenir un retour d'information simultané de la part des régulateurs et des organismes d'ETS sur les plans de production de preuves nécessaires.

#### *Traitements approuvés*

La première thérapie génique aux Etats-Unis est arrivée tardivement en comparaison à la Chine (2003) et l'Europe (2012), mais la FDA mentionne désormais sur son site internet 30 traitements de thérapies géniques et cellulaires qui ont été approuvés. Parmi eux, on retrouve des produits de sang de cordon, qui sont des cellules souches dérivées du sang de cordon ombilical pour traiter les troubles du système hématopoïétique ; des CAR-T Cells tels que l'idecabtagene vicleucel (ABECMA®), ciltacabtagene autoleucel (CARVYKTI®) et le tisagenlecleucel (KYMRIAH®) ; et des thérapies géniques telles que le onasemnogene abeparvovec-xioi (ZOLGENSMA®) et le Luxturna®<sup>20</sup>.

L'EMA a approuvé 26 ATMP (Advanced Therapy Medicinal Product), mais contrairement aux Etats-Unis où aucun produit n'a été retiré, en Europe 7 produits ont été retirés du marché<sup>21</sup>.

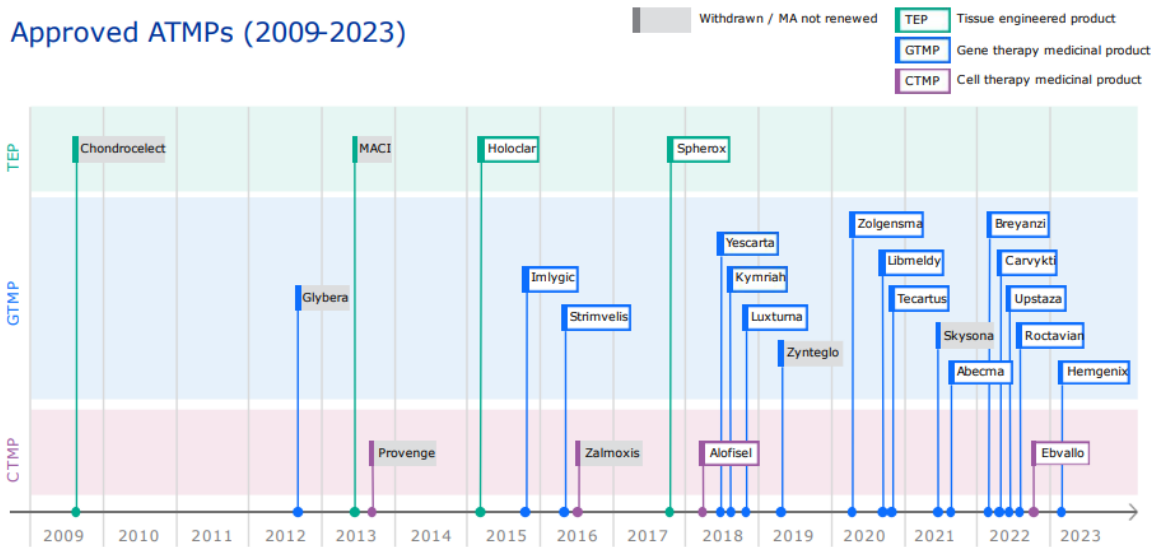


Figure 6 - ATMP approuvés en Europe<sup>21</sup>

## Rappels sur le système visuel

L'œil est l'organe de la vision. La lumière y pénètre par la pupille, traverse sa cavité et stimule la rétine, le tissu neurosensoriel tapissant le fond de l'œil. La lumière et les images sont alors transformées en signaux électriques vers le nerf optique puis le cerveau qui traduit ensuite les informations et renvoie les images traitées permettant ainsi d'interpréter l'environnement. Nous allons étudier quelques rappels sur l'anatomie du système visuel afin de mieux comprendre les pathologies qui seront évoquées par la suite.

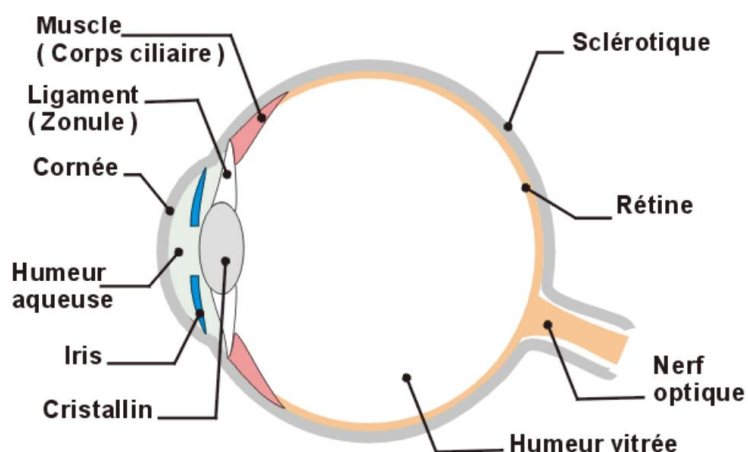


Figure 7 - Anatomie du globe oculaire<sup>22</sup>

### Le système oculo-palpébral

L'orbite est fermée à l'avant par les paupières, qui protègent l'œil et assurent la répartition du film lacrymal sur la cornée. La conjonctive est une membrane muqueuse située à la face postérieure des paupières et sur la partie antérieure de la sclère en formant un cul de sac conjonctival sur 360°<sup>23</sup>.

### Le globe oculaire

Le globe oculaire est une sphère d'environ 24 mm de diamètre intérieur pesant environ 7 grammes<sup>23</sup>. L'enveloppe du globe est formée par trois membranes : la tunique extérieure, l'uvée et la rétine. La tunique extérieure est un tissu conjonctif dense et peu vascularisé comprenant la sclère à l'arrière et la cornée à l'avant. L'uvée correspond à la tunique vasculaire qui assure la nutrition de l'œil ainsi que l'homéostasie de la rétine. Elle est composée de trois parties en continuité de l'avant à l'arrière : la choroïde, le corps ciliaire et l'iris. La rétine tapisse le fond de l'œil. Le cristallin et son ligament suspenseur divisent le globe oculaire en deux parties : le segment antérieur et le segment postérieur.

## Le segment antérieur

### La cornée

La cornée est une structure transparente et avasculaire qui joue un rôle crucial en permettant le passage de la lumière et en la réfractant. Elle a également un rôle de protection. Sa surface est recouverte par le film lacrymal<sup>23</sup>. La cornée est composée de cinq couches : l'épithélium cornéen avec des cellules qui se renouvellent rapidement, la membrane de Bowman, le stroma qui est un épais tissu conjonctif, la membrane de Descemet et enfin un endothélium constitué d'une couche monocellulaire<sup>24</sup>. Le limbe est la zone de jonction entre la cornée et la sclère.

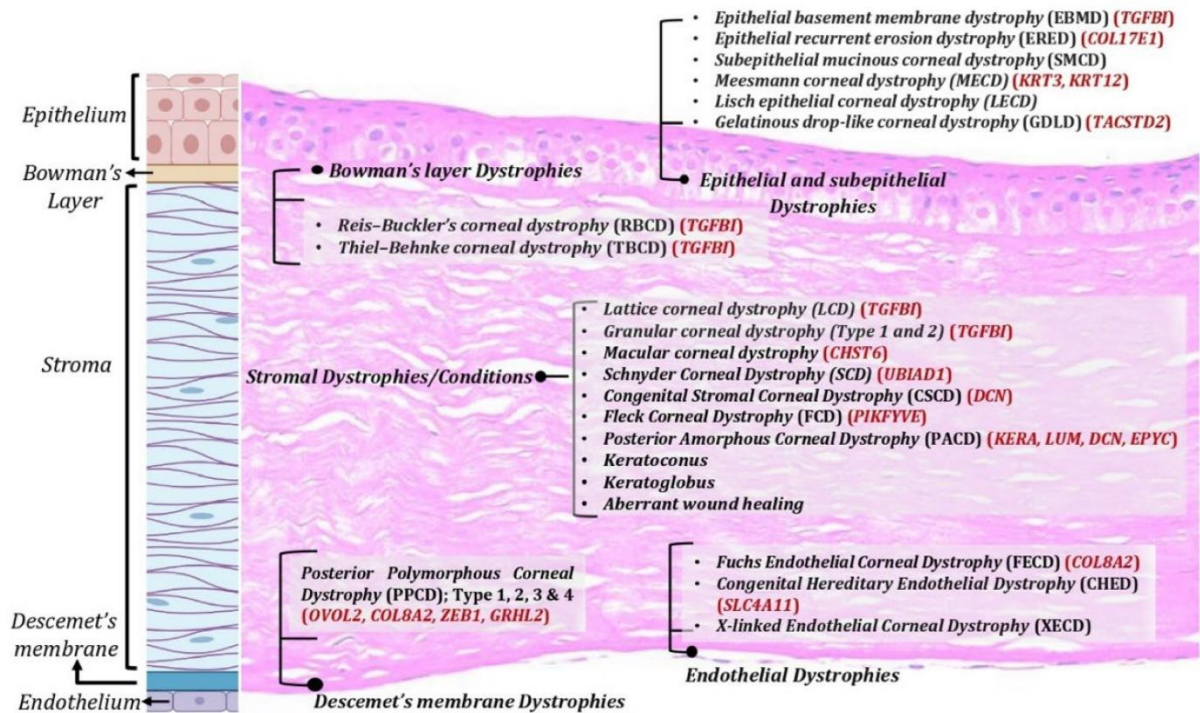


Figure 8 - Dystrophies de la cornée dans les différentes couches<sup>16</sup>

### L'iris

L'iris correspond à la partie colorée de l'œil. Cette membrane pigmentée circulaire est perforée en son centre pour former la pupille. Le diamètre de la pupille est variable, tel un diaphragme, afin de contrôler la quantité de lumière entrant dans l'œil<sup>23</sup>.

### Le corps ciliaire

Le corps ciliaire est composé de la zonule qui suspend le cristallin et du muscle ciliaire qui permet l'accommodation en modifiant la courbure du cristallin.

### Le cristallin

Le cristallin est une lentille convergente, biconvexe et transparente qui permet de focaliser la lumière sur la rétine. Sa souplesse permet l'accommodation.



## Le segment postérieur

### La sclère

La sclère est une tunique fibreuse, résistante et opaque qui prolonge la cornée au niveau du limbe.

### La choroïde

La choroïde est une membrane fortement vascularisée ayant pour rôle la nutrition de la rétine qui la tapisse.

### La rétine

La tunique interne de l'œil est la rétine. Elle est composée de deux couches : la couche pigmentaire, et la couche interne neurosensorielle.

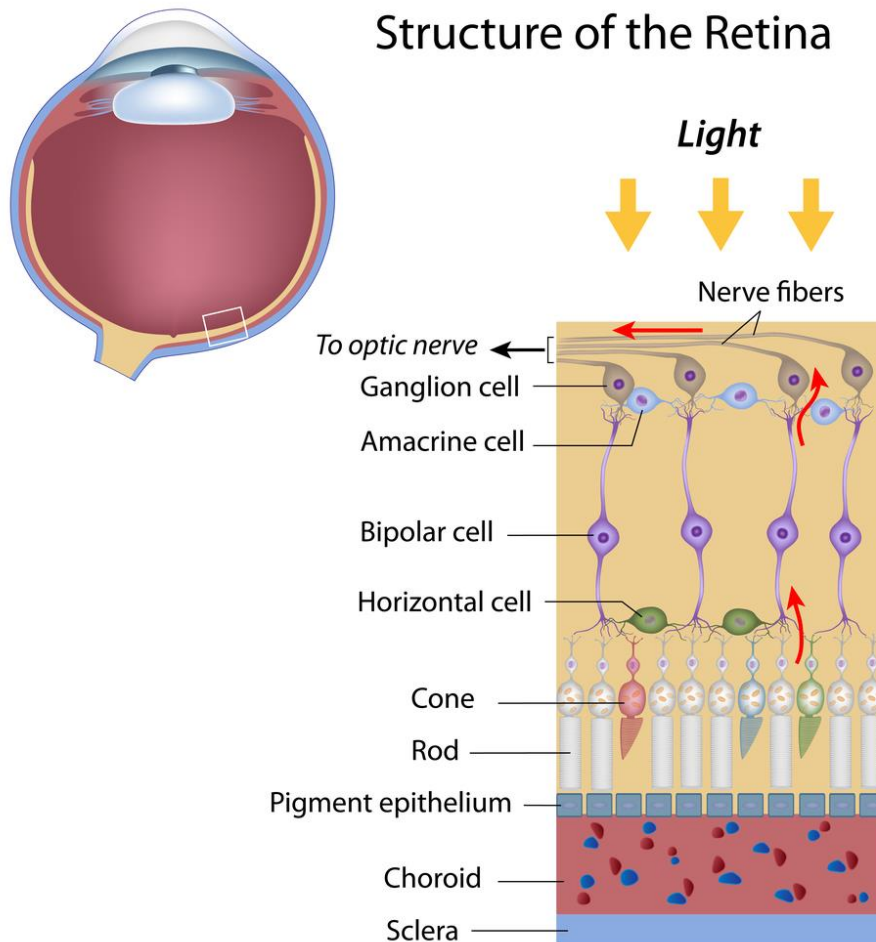


Figure 9 - Structure de la rétine<sup>25</sup>

### L'épithélium pigmentaire

L'Épithélium Pigmentaire (EP) est une couche monocellulaire située entre les photorécepteurs et la choroïde. Il joue un rôle de barrière hémato-rétinienne et assure un rôle métabolique notamment dans le cycle des rétinoïdes<sup>26</sup>.



externe. Le corps genouillé est un noyau relais dans la chaîne de transmission de l'information des yeux vers le cortex visuel.

Les radiations optiques forment une lame de substance blanche intracérébrale ovalaire allongée, située sur la face latérale du pédoncule cérébral. Elles relient le corps genouillé externe au cortex occipital.

### Les aires visuelles

C'est le centre cortical visuel. Il est situé sur la face interne du lobe occipital, de part et d'autre de la scissure calcarine. Il comprend deux aires : l'aire visuelle occupe les deux lèvres et le fond de la scissure calcarine, débordant en arrière sur la face externe du lobe occipital. Elle porte le nom d'aire striée, et l'aire visuo-psychique de « gnosie visuelle » l'entoure en haut et en bas.

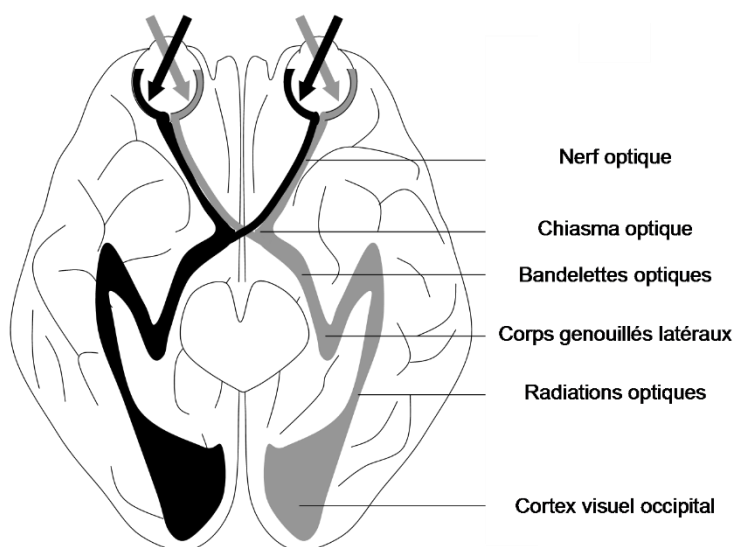


Figure 11 - Voies visuelles<sup>28</sup>

## Partie 2 : Applications en ophtalmologie

Les caractéristiques anatomiques de l'œil que nous venons de voir font de cet organe une cible idéale pour la thérapie génique : son isolation du reste du corps par la barrière hémato-rétinienne et sa petite taille permettent de délivrer des concentrations élevées de vecteurs, favorisant ainsi la transduction du gène thérapeutique et l'efficacité du traitement tout en limitant le risque de réaction immunitaire et de dissémination dans l'organisme. De plus, les progrès en imagerie et en génétique ont permis de mieux comprendre les pathologies du système de la vision, favorisant ainsi l'émergence de traitements de thérapies géniques. Nous allons donc étudier les thérapies géniques en ophtalmologie qui ont atteint le stade clinique.

### Pathologies de la rétine

La rétine est un organe idéal pour les thérapies géniques car elle est constituée de neurones qui ne se divisent plus, permettant ainsi à la fois d'assurer une expression plus longue du gène thérapeutique mais réduisant également le risque d'intégration accidentelle lorsque des AAV sont utilisés. D'autre part, la transparence de l'œil rend la rétine accessible pour différents examens non invasifs permettant d'évaluer l'effet des thérapies géniques. Il n'est donc pas surprenant que la première thérapie génique en ophtalmologie, le Luxturna® cible cet organe. Nous allons étudier les approches à la fois pour les maladies monogéniques, mais aussi pour les pathologies acquises de la rétine.

### Sites d'injections de thérapies géniques

Différentes voies d'administration sont possibles pour cibler la rétine. Les deux principales sont l'injection sous-rétinienne et l'injection intravitréenne.

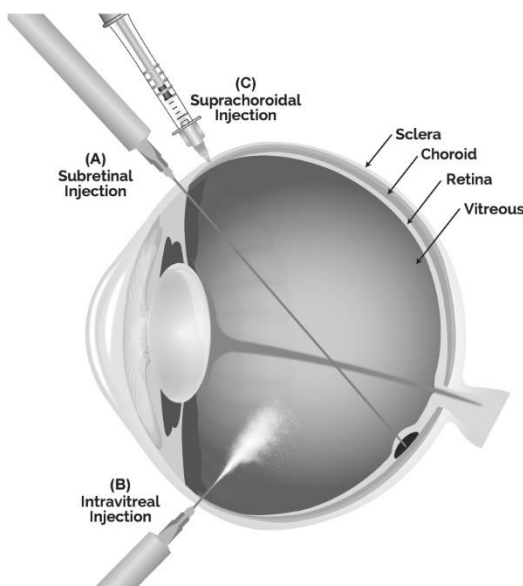


Figure 12 - Sites d'injection de thérapie génique ciblant la rétine<sup>29</sup>

### *Injection intravitréenne (IVT)*

La voie intravitréenne est une voie traditionnelle, notamment pour administrer de nombreux médicaments intraoculaires tels que le VEGF. Peu invasive et plus simple que la voie sous-rétinienne, elle peut être administrée en cabinet médical. Elle est aussi plus sûre et permet de cibler une surface plus grande de la rétine, ce qui est utile pour les traitements qui ne ciblent pas que la macula. La transduction est principalement observée dans les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires<sup>30</sup>, car l'IVT ne permet pas de transduire les couches externes de la rétine en raison de la membrane limitante interne. D'autre part, elle présente un plus grand risque de réaction immune et inflammatoire.

### *Injection sous rétinienn*

Lors de cette procédure, une vitrectomie est réalisée. Ensuite, le vecteur est injecté sous la rétine par une injection lente, formant une bulle de décollement de la rétine. Les avantages de l'injection sous-rétinienne résident dans son efficacité accrue de transduction par rapport à la voie intravitréenne, notamment pour les maladies affectant l'EP ou les photorécepteurs. De plus, cette procédure permet un ciblage précis de la zone de traitement. Cependant, la procédure présente également des inconvénients et des risques. Après l'injection, des anneaux sombres peuvent se former, indiquant une perte d'activité de l'EP. Ils sont causés par la tension exercée lors de la formation de la bulle pendant l'injection. Des complications telles que l'endophtalmie, une diminution permanente de l'acuité visuelle, un amincissement de la rétine ou la formation de trous rétiens peuvent également survenir<sup>31</sup>.

Les progrès en chirurgie et en vectorologie pourraient permettre de réduire ces complications ou de transduire les couches externes de la rétine par voie IVT.

### *Suprachoroïdienne*

La voie suprachoroïdienne est également possible. Elle est en phase d'évaluation pour des thérapies géniques pharmacologiques par anti-VEGF dans la DMLA humide. Elle permet de transduire une plus grande surface de la rétine en comparaison à l'injection sous-rétinienne et n'est pas limitée par la membrane interne comme l'est l'IVT. Elle est également plus sûre que l'injection sous-rétinienne. L'injection suprachoroïdienne ne bénéficie en revanche pas du privilège immun de l'œil et sera sans doute davantage immunogène.<sup>29</sup>

## Les dystrophies rétiniennes héréditaires

Les dystrophies rétiniennes héréditaires regroupent différents troubles dégénératifs de la rétine, qui présentent une grande diversité sur le plan clinique et génétique. Plus de 270 gènes ont été identifiés comme étant associés à ces troubles<sup>32</sup>. Il est important de noter que différentes mutations d'un même gène peuvent entraîner des phénotypes variés. Ces gènes sont généralement responsables de la production de protéines impliquées dans les photorécepteurs et d'autres composants cellulaires de la rétine, ainsi que dans la phototransduction.

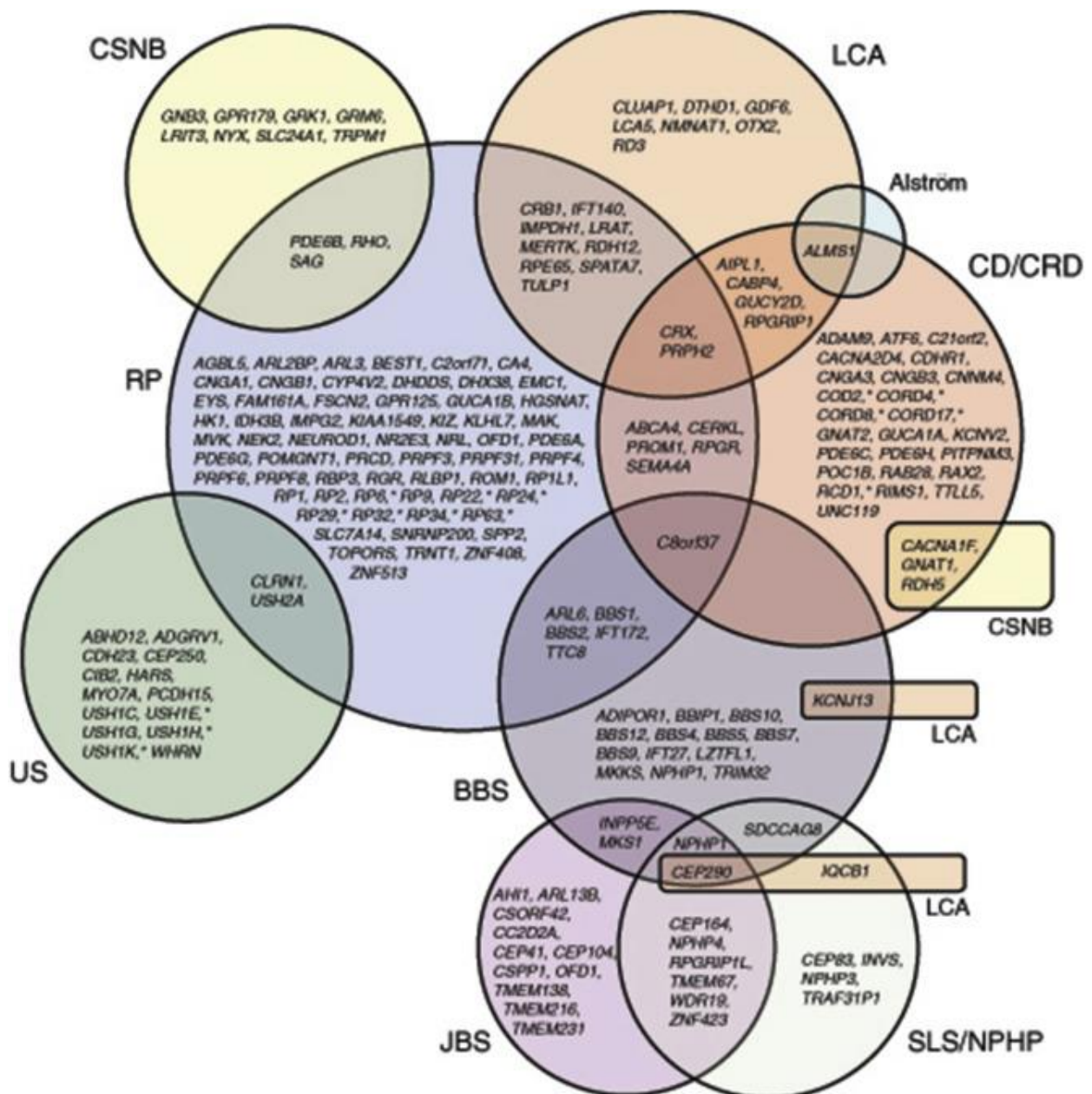


Figure 13 - Gènes responsables de pathologies de la rétine<sup>33</sup>

### Rétinite pigmentaire (RP)

La rétinite pigmentaire (RP) est le groupe de dystrophies rétinienne le plus fréquent et affecte environ 1 personne sur 5000. Plus de 70 gènes sont impliqués dans le développement de la rétinite pigmentaire. Environ 20 % des cas sont transmis de manière autosomique récessive, 10 à 20 % de façon autosomique dominante et 10 % par transmission récessive liée à l'X. Les cas restants sont qualifiés de sporadiques, sans antécédents familiaux ni base moléculaire connue<sup>34</sup>.

Deux approches de thérapie génique sont possibles pour le traitement des rétinites pigmentaires. La première, utilisée par le Luxturna®, consiste en une approche spécifique à un gène. La seconde approche, appelée thérapie génique « gene-agnostics », n'est pas spécifique et permet donc de traiter une plus grande population. Nous étudierons d'abord les approches spécifiques à certaines mutations, puis les traitements dits « gene-agnostics ».

### Amaurose congénitale de Leber (ACL)

Il s'agit d'un groupe de maladies dans lequel les patients présentent généralement à la naissance une perte de vision profonde et un nystagmus pendulaire<sup>35</sup>. Généralement à transmission autosomique récessive, plus de 25 gènes ont été identifiés dans l'ACL. Nous pouvons citer par exemple l'ACL2, qui est causée par une mutation du gène RPE65 sur le chromosome 1p31, la LCA5 qui est causée par une mutation du gène LCA5 sur le chromosome 6q14 ou encore l'ACL10 qui est causée par une mutation du gène CEP290 sur le chromosome 12q21. On estime que l'amaurose congénitale de Leber touche 1 personne sur 80 000 dans le monde<sup>36</sup>.

Tableau 3 - Essais cliniques pour l'Amaurose Congénitale de Leber

NCT Number	Start	Phase	Disease	Mut.	Treatment	Name	Vector	Injection
NCT03140969	2017	Ph. 1/2	ACL10	CEP290	RNA Sepofarsen	QR-110		Intravitreal
NCT03913130	2019	Ph. 1/2	ACL10	CEP290	RNA Sepofarsen	QR-110		Intravitreal
NCT03913143	2019	Ph. 2/3	ACL10	CEP290	RNA Sepofarsen	QR-110		Intravitreal
NCT04855045	2021	Ph. 2/3	ACL10	CEP290	RNA Sepofarsen	QR-110		Intravitreal
NCT03872479	2019	Ph. 1/2	ACL10	CEP290		EDIT-101	AAV2/5	Subretinal
NCT01496040	2011	Ph. 1/2	ACL2	RPE65	AAV2/4.hRPE65		AAV2/4	Subretinal
NCT00749957	2009	Ph. 1/2	ACL2	RPE65	AAV2-CB-hRPE65		AAV2	Subretinal
NCT00481546		Ph. 1	ACL2	RPE65	AAV2-CBSB-hRPE65		AAV2	Subretinal
NCT00821340	2009	Ph. 1	ACL2	RPE65	AAV2-hRPE65		AAV2	Subretinal
NCT00516477	2007	Ph. 1	ACL2	RPE65	hRPE65v2,voretigene neparvovec-rzyl	Luxturna®	AAV2	Subretinal
NCT01208389	2010	Ph. 1/2	ACL2	RPE65	hRPE65v2,voretigene neparvovec-rzyl	Luxturna®	AAV2	Subretinal
NCT00999609	2012	Ph. 3	ACL2	RPE65	hRPE65v2,voretigene neparvovec-rzyl	Luxturna®	AAV2	Subretinal
NCT03602820	2015		ACL2	RPE65	hRPE65v2,voretigene neparvovec-rzyl	Luxturna®	AAV2	Subretinal
NCT03597399	2019		ACL2	RPE65	hRPE65v2,voretigene neparvovec-rzyl	Luxturna®	AAV2	Subretinal
NCT04516369	2020	Ph. 3	ACL2	RPE65	hRPE65v2,voretigene neparvovec-rzyl	Luxturna®	AAV2	Subretinal
NCT05858983	2022	Ph. 1/2	ACL2	RPE65	RPE65	FT-001		Subretinal
NCT02781480	2016	Ph. 1/2	ACL2	RPE65	cevaretigene ritoparvovec	OPTIRPE65	AAV2/5	Subretinal
NCT02946879	2016		ACL2	RPE65	cevaretigene ritoparvovec	OPTIRPE65	AAV2/5	Subretinal
NCT00643747	2007	Ph. 1/2	ACL2	RPE65	tgAAG76 (hRPE65p.hRPE65)		AAV 2/2	Subretinal
		Comp.	ACL4	AIPL1			AAV8	Subretinal
NCT05616793	2023	Ph. 1/2	ACL5	ACL5	hLCA5	OPGx-001	AAV8	Subretinal

## ACL2

L'amaurose congénitale de Leber-2 (ACL2) représente de 5 à 10% des ACL<sup>37</sup>. Elle est causée par une mutation bi-allélique dans le gène RPE65 sur le chromosome 1p31. Le gène RPE65 code pour une enzyme exprimée dans les cellules de l'EP, impliquée dans le cycle visuel des rétinoïdes en régénérant le 11-cis rétinol après exposition lumineuse. Elle est donc essentielle dans le processus de la vision. Le traitement par supplémentation génique est particulièrement approprié pour cette maladie, car elle est autosomique récessive. C'est la stratégie utilisée par le Luxturna® (voretigene neparvovec-rzyl), la première thérapie génique approuvée en ophtalmologie. L'AAV2-hRPE65v2 est un rAAV2/2 codant pour la séquence complémentaire de l'ADN de RPE65.

Le traitement a été évalué dans un essai de phase III (NCT00999609). 20 patients ont été traités par injection sous-rétinienne, 9 étaient dans le bras contrôle. Le critère de jugement principal était la variation du score du test de performance de mobilité en ambiance lumineuse



variable (MLMT, Multi-Luminance Mobility Test) un an après l'inclusion. Ce test de la vision fonctionnelle évalue la capacité des patients à se déplacer correctement dans l'espace à différents niveaux de luminosité. Au bout d'un an, la différence était significative, en faveur du traitement. De plus 65% des patients traités ont réussi au niveau de luminosité le plus faible (1 lux) alors qu'aucun patient du groupe contrôle n'a réussi. Aucun événement indésirable grave lié au produit ni aucune réponse immunitaire délétère n'ont été observés<sup>31</sup>. Ayant prouvé sa sécurité et son efficacité dans une pathologie sans traitement disponible, le voretigène néparvovec (Luxturna®) a été approuvé pour le traitement des patients présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65 qui possèdent suffisamment de cellules rétinienne viables, à la fois par la FDA en 2017 et l'EMA en 2018. La HAS a considéré que le traitement apporte une Amélioration du Service Médical Rendu importante (ASMR II)<sup>38</sup>. Les études en vie réelle semblent produire des résultats similaires à ceux obtenus lors de la phase III<sup>6,39</sup>.

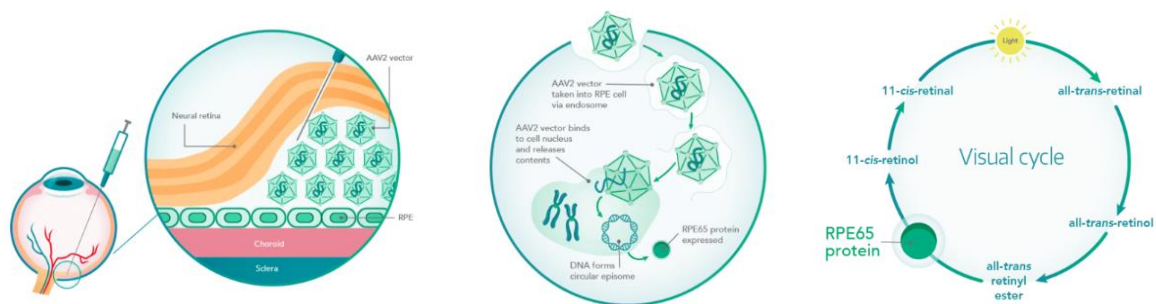


Figure 14 - Injection et mécanisme d'action du Luxturna®<sup>40</sup>

Plusieurs autres essais de thérapie génique concernant le gène RPE65 sont en cours et utilisent d'autres vecteurs afin d'obtenir une meilleure expression du transgène et une meilleure efficacité. MeiraGTx a démarré en 2016 une étude de phase I/II avec cevaretigène ritoparvovec (OPTIRPE65), un AAV 2/5 dans lequel l'expression d'un gène RPE65 est entraînée par un nouveau promoteur synthétique spécifique de l'épithélium pigmentaire rétinien (NCT02781480 et NCT02946879). Nous pouvons également citer Frontera Therapeutics qui a lancé un essai de phase I/II en 2023 pour FT-001 (NCT05858983). Pour le moment, peu d'informations sont disponibles sur ces deux traitements expérimentaux.

#### ACL4

L'ACL4 est une maladie autosomique récessive liée à une mutation du gène AIPL1 sur le chromosome 17p13. L'AIPL1 est une protéine exprimée dans les photorécepteurs à bâtonnets et à cônes. Elle y joue un rôle essentiel dans la viabilité cellulaire en participant à

l'assemblage de la phosphodiesterase. Cette mutation est impliquée dans moins de 5% des ACL<sup>37</sup>. La société MeiraGTx développe l'AAV8-AIPL1 en injection sous-rétinienne, une thérapie génique expérimentale qui est autorisée pour un usage compassionnel au Royaume-Uni grâce à une licence spéciale de la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency<sup>41</sup>. Aucun résultat n'est disponible pour le moment et aucune étude clinique n'est enregistrée sur clinicaltrials.gov.

#### *ACL5*

L'ACL5 est causée par une mutation du gène codant pour la léberciline sur le chromosome 6q14. Elle représente 1 à 2% des cas d'ACL<sup>37</sup>. L'entreprise Opus Genetics a lancé en 2023 une étude de phase I/II (NCT05616793) qui porte sur un nouveau médicament expérimental, OPGx-001, qui utilise un vecteur AAV8 pour délivrer un gène ACL5 fonctionnel aux photorécepteurs de la rétine après une injection sous-rétinienne. C'est un essai à doses croissantes pour lequel la société souhaite recruter 9 patients. La date estimée de fin de l'étude est 2027, mais des données intermédiaires devraient être disponibles avant cette date.

#### *ACL10*

L'ACL10 est la plus courante et représente environ 20% de tous les patients atteints d'ACL<sup>37</sup>. Elle est causée par des mutations du gène CEP290 sur le chromosome 12q21, dont la mutation c.2991+1655A>G (p.Cys998X) a la prévalence la plus élevée. Cette dernière provoque un épissage incorrect de l'ARNm et la production d'une protéine CEP290 non fonctionnelle, empêchant le bon échange de protéines entre le corps cellulaire et le segment externe des photorécepteurs. Deux principales stratégies ont été évaluées : le silençage et l'édition génique.

#### Silencing

La société ProQR a publié en 2022 les résultats de son étude de phase II/III, Illuminate (NCT03913143), portant sur le Sepofarsen (QR-110), un ARN antisens ciblant le variant c.2991+1655A>G du gène CEP290, permettant de rétablir la production de l'ARNm CEP290 normal et de la protéine CEP290 fonctionnelle. L'étude n'a pas atteint son critère d'évaluation principal, qui consistait en la comparaison de la BCVA au 12e mois des patients du groupe traité à celle du groupe témoin. Cependant, le Sepofarsen a été généralement bien toléré par les participants de l'étude<sup>42</sup>.

Après la recommandation de l'EMA de réaliser un essai clinique supplémentaire avant de soumettre une demande d'AMM, la société a décidé d'engager Lazard en août 2022 pour trouver un partenaire stratégique qui pourrait soutenir le développement de son portefeuille de produits candidats ophtalmologiques. Cette décision a également eu un impact sur l'Ultevursen (QR-421a) et le QR-1123, dont nous discuterons ultérieurement. Jusqu'à présent, aucune information supplémentaire n'a été divulguée concernant les résultats de la recherche d'un partenaire stratégique<sup>43</sup>. Selon le rapport du premier trimestre 2023, l'entreprise est toujours à la recherche d'un partenaire<sup>44</sup>.

Edition génique

AGN-151587 (anciennement EDIT-101) est un médicament expérimental développé par l'entreprise Editas Medicine et AbbVie, qui utilise la technologie CRISPR/Cas9. Il s'agit d'un vecteur AAV2/5 contenant la Cas9 et deux ARNg qui ciblent les sites de part et d'autre de la mutation. Des études précliniques ont montré une efficacité de correction de l'allèle mutant de 16,6% sur des échantillons de rétine, dépassant ainsi le seuil de 10% nécessaire pour maintenir une bonne acuité visuelle. Chez les primates, l'efficacité d'édition de la séquence de l'intron dans la macula atteignait jusqu'à 28 % + 20 (moyenne, SD).

Sur la base de ces résultats, un essai clinique de phase I/IIa appelé Brilliance (NCT03872479) a été lancé en 2019. Le critère de réponse était une amélioration significative de la BCVA ainsi que des améliorations dans au moins deux des trois critères supplémentaires : test de sensibilité au champ visuel complet (FST), parcours de navigation de la fonction visuelle (VFN) ou qualité de vie de la fonction visuelle (VFQ). Dans cet essai, EDIT-101 a été bien toléré, sans effets indésirables oculaires graves. Cependant, sur les 14 patients traités par injection sous-rétinienne, seuls trois ont atteint le seuil de réponse dont les deux seuls homozygotes qui ont été traités, suggérant que l'homozygotie pourrait être un critère déterminant pour la réponse au traitement<sup>45</sup>. Étant donné que cette population d'homozygotes représente seulement 300 personnes aux États-Unis, la société a décidé de suspendre le traitement tout en poursuivant l'étude à long terme des patients traités. Editas Medicine ne poursuivra pas le développement d'EDIT-101 de manière indépendante, mais cherchera un partenaire pour continuer le développement du médicament<sup>46</sup>.

## X Linked Retinitis Pigmentosa (XLRP) – RP3

La rétinite pigmentaire liée à l’X est une maladie génétique rare qui est transmise de manière récessive liée à l’X. Dans 70 % des cas, cette maladie est causée par des mutations du gène RPGR (régulateur de la rétinite pigmentaire GTPase), ce qui représente 10 % des patients atteints de rétinite pigmentaire<sup>47</sup>. La perte de fonction du gène RPGR dans les cellules rétiniennes entraîne une dégénérescence progressive des photorécepteurs à bâtonnets et à cônes, ce qui conduit à une perte de vision chez les patients. Les symptômes de la rétinite pigmentaire liée à l’X se manifestent d’abord par une cécité nocturne, suivie d’une diminution du champ visuel périphérique, d’une réduction de l’acuité visuelle et finalement de la cécité. Il n’existe actuellement aucun traitement efficace pour les personnes atteintes de cette maladie, mais de nombreuses entreprises mènent des études cliniques dans ce domaine.

Tableau 4 - Essais cliniques pour les Rétinites Pigmentaires non syndromiques autres que l’ACL

NCT Number	Start	Phase	Disease	Mut.	Treatment	Name	Vector	Injection
NCT04722107	2021	Early Ph. 1	RP - Bietti	CYP4v2	AAV2/8-hCYP4V2	ZVS101e	AAV2/8	Subretinal
NCT05832684	2023	Ph. 1/2	RP - Bietti	CYP4v2	rAAV8-hCYP4V2	ZVS101e	AAV8	Subretinal
NCT05714904			RP - Bietti	CYP4v2	rAAV8-hCYP4V2	ZVS101e	AAV8	Subretinal
NCT05399069	2022	Early Ph. 1	RP - Bietti	CYP4v2	VGR-R01			Intravitreal
NCT03374657	2018	Ph. 1/2	RP	RLBP1	scAAV8-pRLBP1(short)-hRLBP1 vector	CPK850	AAV8	Subretinal
NCT04517149	2020	Ph. 1/2	XLRP	RPGR (X)	4D-125	4D-125	AAV (4D-R100)	Intravitreal
NCT03252847	2017	Ph. 1/2	XLRP	RPGR (X)	botaretigene sparoparovec	bota-vec	AAV2/5	Subretinal
NCT03316560	2018	Ph. 1/2	XLRP	RPGR (X)	AAV2tYF-GRK1-hRPGR	AGTC-501	AAV2	Subretinal
NCT04850118	2021	Ph. 2/3	XLRP	RPGR (X)	AAV2tYF-GRK1-hRPGRco	AGTC-501	AAV2	Subretinal
NCT04671433	2021	Ph. 3	XLRP	RPGR (X)	botaretigene sparoparovec	bota-vec	AAV5	Subretinal
NCT04794101	2021	Ph. 3	XLRP	RPGR (X)	botaretigene sparoparovec	bota-vec	AAV5	Subretinal
NCT03116113	2017	Ph. 1/2	XLRP	RPGR (X)	cotoretigene toliparovec	BIIB112	AAV8	Subretinal
NCT04312672	2019		XLRP	RPGR (X)	botaretigene sparoparovec	bota-vec	AAV2	Subretinal
NCT05874310	2023	Early Ph. 1	XLRP	RPGR (X)	FT-002	FT-002		
NCT01482195	2011	Ph. 1	RP38	MERTK	AAV2-VMD2-hMERTK CRISPR/Cas9 that silences RHO mutant protein expression		AAV2	Subretinal
NCT05805007	2023	Early Ph. 1	RP4	RHO	RNA ASO	ZVS203e	AAV	Subretinal
NCT04123626	2019	Ph. 1/2	RP4	RHO P23H	RNA ASO	QR-1123		Intravitreal
NCT03328130	2017	Ph. 1/2	RP40	PDE6B	hpPDE6B		AAV2/5	Subretinal
NCT04611503	2019	Ph. 1/2	RP43	PDE6A	AAV.hpPDE6A		AAV	Subretinal

### *Bota-vec*

Le botaretigène sparoparvovec (bota-vec), développé conjointement par MeiraGTx et Janssen Pharmaceuticals, est un AAV5-RPGR administré par injection sous-rétinienne. Ce médicament est actuellement en phase III pivotale, nommée LUMEOS (NCT04671433), et il pourrait devenir le premier à obtenir une autorisation de mise sur le marché pour cette indication, avec une demande prévue en 2024. Les résultats préliminaires de l'étude de phase I/II MGT009 (NCT03252847) ont été présentés lors de la réunion annuelle de l'Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) en 2022, montrant des améliorations de la sensibilité rétinienne à 12 mois, suggérant ainsi l'efficacité de cette thérapie génique AAV5-RPGR<sup>48</sup>. Des données encourageantes sur la réponse immunitaire ont également été présentées lors de la réunion annuelle de l'ARVO en avril 2023, provenant de cet essai de phase I/II MGT009 (NCT03252847)<sup>49</sup>.

### *NightstarRx / Biogen -BIIB112*

Une autre thérapie génique en développement pour la XLRP est le cotoretigène toliparvovec (BIIB112), acquis par la société Biogen lors de l'achat de Nightstar Therapeutics en 2019. BIIB112 est une thérapie génique expérimentale qui utilise un vecteur AAV8 administré par injection sous-rétinienne pour fournir une protéine GTPase fonctionnelle. Cependant, au troisième trimestre 2021, l'entreprise a suspendu le développement du cotoretigène toliparvovec, car le critère principal de l'essai XIRIUS de phase II/III (NCT03116113) n'a pas été atteint. La thérapie génique n'a pas démontré d'amélioration statistiquement significative, ce qui a conduit la société à réévaluer sa valeur comptable à zéro, selon le rapport annuel de la société. Cette décision affecte également le timrepigène emparvovec (BIIB111), qui sera abordé ultérieurement<sup>50</sup>. Une étude de phase III, appelée Solstice (NCT03584165), a été lancée en 2018 pour évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de ces deux traitements. L'étude inclut 330 patients et devrait se poursuivre jusqu'en 2026.

En février 2023, des données positives à 12 mois ont été publiées dans JAMA Ophthalmology à partir de l'étude XIRIUS et d'un autre essai clinique, XOLARIS (NCT04926129). Cette analyse post hoc a impliqué 18 participants de l'étude XIRIUS et 103 participants de l'essai XOLARIS, qui étudiait l'évolution naturelle de la rétinite pigmentaire liée à l'X. Les résultats ont montré que certains des 12 participants ayant reçu les 4 doses les plus élevées de cotoretigène toliparvovec dans l'étude XIRIUS ont connu des améliorations précoces et

durables de leur fonction visuelle pendant 12 mois, par rapport aux participants non traités de l'essai XOLARIS. Aucune toxicité limitant la dose n'a été observée, bien que certains événements indésirables graves aient été rapportés, tels qu'une réduction de l'acuité visuelle chez 2 participants et une rétinite non infectieuse chez 1 participant<sup>51</sup>.

#### *AGTC-501*

Beacon Therapeutics est une société qui a été créée en 2023. Elle a récupéré le développement d'AGTC-501 (AAV2tYF-GRK1-hRPGR), initialement développé par la société AGTC. Beacon espère faire progresser AGTC-501 en obtenant des données positives à 12 mois de l'essai de phase II (NCT03316560), puis en lançant l'essai pivot VISTA de phase II/III (NCT04850118) en 2024.

L'essai clinique HORIZON est un essai de phase I/II en cours qui a recruté 29 participants masculins. Les résultats des données après 12 mois de traitement indiquent que l'AGTC-501 est généralement bien toléré et sûr. Le protocole HORIZON a été élargi pour inclure un essai de phase II appelé SKYLINE. Toujours en cours, il compte 14 participants masculins. Les résultats ont montré une amélioration cliniquement significative de la sensibilité rétinienne avec une distinction claire entre les différentes doses au bout de 12 mois.

VISTA sera l'étude de phase III, pivotale, elle n'est pas encore approuvée par la FDA<sup>52</sup>. Les données générées par l'étude VISTA, combinées aux données des études HORIZON de phase I/II et SKYLINE de phase II, y compris toutes les données à long terme disponibles, seront utilisées par AGTC pour soutenir une demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et en Europe pour le traitement des patients atteints de XLRP.

#### *4D-125*

Le 4D-125, une thérapie génique développée par 4D Molecular Therapeutics, utilise un vecteur AAV optimisé et propriétaire (4D-R100) pour fournir une copie fonctionnelle du gène RPGR aux photorécepteurs de la rétine. L'entreprise a opté pour l'injection intravitréenne, une méthode plus sûre, tout en permettant de cibler une plus grande surface de la rétine. Cette approche vise à traiter une population plus large et à un stade plus précoce de la maladie, lorsque les bâtonnets sont affectés. Au quatrième trimestre 2022, le recrutement des patients pour l'essai clinique de phase I/II (NCT04517149) a été achevé, avec un total de 14 patients traités. Ces patients seront suivis pendant 24 mois pour évaluer l'ampleur et la durabilité des

changements observés dans les principaux paramètres d'imagerie<sup>53</sup>. Davantage de données cliniques devraient être publiées en 2024.

#### *FT-002*

Frontera Therapeutics a annoncé en février 2023 qu'elle avait traité le premier patient lors d'un essai clinique de phase I/II (NCT05874310) pour le FT-002<sup>54</sup>, qui utilise également un vecteur AAV pour transporter le gène d'intérêt. L'étude de phase I commencée en 2023 devrait se terminer en 2027, il sera intéressant de suivre la publication des premières données cliniques.

#### RP4 – RHO

Environ 25% des cas de rétinite pigmentaire à transmission autosomique dominante sont attribuables à des mutations du gène RHO, qui code pour la rhodopsine, le pigment visuel présent dans les segments externes des bâtonnets rétiens. Parmi les plus de 150 mutations différentes identifiées, la mutation P23H (c.68C>A) est la plus courante et entraîne un mauvais repliement de la protéine<sup>55</sup>. Actuellement, il n'existe aucune thérapie approuvée, mais deux stratégies sont étudiées dans des essais cliniques, qui correspondent aux approches pour les maladies à transmission autosomique dominante : la réduction de l'expression et l'édition génique.

#### *Silencing*

ProQR Therapeutics développe le QR-1123, un oligonucléotide antisens découvert par Ionis Pharmaceuticals qui cible la mutation P23H du gène RHO. Le QR-1123 est administré par injection intravitréenne dans l'œil et utilise un mécanisme appelé clivage médié par la RNase H pour éliminer spécifiquement l'allèle de l'ARNm mutant, sans affecter l'ARNm RHO normal. L'essai clinique Aurora (NCT04123626), également connu sous le nom d'essai PQ-1123-001, est une étude de phase I/II qui a débuté en 2019 et prévoit d'inclure jusqu'à 35 patients. Les objectifs de l'essai sont d'évaluer la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité du QR-1123, en mesurant la fonction visuelle et la structure rétinienne à l'aide de critères ophtalmologiques tels que l'acuité visuelle, le champ visuel et la Tomographie par Cohérence Optique (OCT). L'évolution de la qualité de vie des patients sera également évaluée. Bien que l'essai semble terminé, aucun résultat n'a encore été partagé en raison des résultats de l'étude Illuminate sur le sepfarsen (voir plus haut).

### *Gene editing*

En 2023, le Peking University Third Hospital a lancé un essai de phase I (NCT05805007) pour le ZVS203e, un médicament de modification génétique par AAV qui réduit l'expression de la protéine mutante RHO grâce au système d'édition CRISPR/Cas9 suite à une injection sous-rétinienne. Aucune information n'est disponible à l'heure actuelle.

#### RP38 – mutation MERTK

La rétinite pigmentaire de type 38 est causée par une altération du gène MERTK, essentiel à la phagocytose des photorécepteurs. Une étude clinique menée au King Khaled Eye Specialist Hospital à Riyadh (Arabie saoudite) en 2011 (NCT01482195) a évalué la sécurité du vecteur génique rAAV2-VMD2-hMERTK. Les résultats ont montré une amélioration de la vision chez trois des six participants, mais cette amélioration a été perdue chez deux d'entre eux après 2 ans<sup>56</sup>. Bien qu'aucune complication majeure liée au vecteur génique n'ait été observée, la perte d'efficacité peut expliquer le fait que le développement semble avoir été suspendu.

#### RP40 – PDE6B

La rétinite pigmentaire de type 40 (RP40) est causée par une mutation du gène PDE6B sur le chromosome 4p16, qui entraîne une déficience de la sous-unité bêta de la phosphodiesterase des bâtonnets. Le CTx-PDE6b (AAV2/5-hPDE6B ou HORA-PDE6b) est un traitement génique conçu pour délivrer une copie fonctionnelle du gène PDE6b humain dans l'espace sous-rétinien. La restauration de la protéine fonctionnelle PDE6b dans les bâtonnets permet de retarder ou d'arrêter la dégénérescence rétinienne.

En Mai 2023, Coave Therapeutics a annoncé des résultats positifs concernant l'essai clinique de phase I/II (NCT03328130) testant le CTx-PDE6b chez des patients atteints de rétinite pigmentaire causée par des mutations bi-alléliques dans le gène PDE6b. À ce jour, dix-sept patients adultes présentant une forme avancée de la maladie ont reçu une injection unique de CTx-PDE6b dans l'œil le plus sévèrement atteint. 12 mois après injection, le traitement présente un bon profil de tolérance. De plus, un sous-groupe de six patients, présentant une forme moins avancée de la maladie et ayant reçu la dose la plus élevée du CTx-PDE6b, montre des résultats positifs en termes d'efficacité sur plusieurs paramètres cliniques fonctionnels et anatomiques. Forts de ces résultats encourageants, le recrutement d'une nouvelle cohorte de six patients âgés de 13 à 25 ans, atteints d'une forme moins avancée de la



maladie, devrait démarrer d'ici juillet 2023. Les résultats encourageants obtenus sur cette première étude chez l'Homme soutiennent la planification d'un essai clinique de phase III qui servira à la demande de mise sur le marché<sup>57</sup>.

#### RP43 – PDE6A

La Rétinite Pigmentaire de type 43 est causée par une mutation dans le gène PDE6A, qui code pour une autre sous-unité de la phosphodiesterase des bâtonnets. Cette mutation entraîne la perte de la fonction enzymatique, provoquant ainsi une accumulation élevée de GMPc et une activation excessive des voies de mort cellulaire.

Dans le cadre de l'étude PIGMENT de phase I/IIa lancée en 2019 (NCT04611503), une thérapie génique nommée AAV8.hPDE6A a été administrée par injection sous-rétinienne. Lors de la rencontre annuelle de l'ARVO 2023, STZ eyetrial a présenté les résultats de cette étude. Dans l'ensemble, la thérapie génique a été bien tolérée par la majorité des patients, sans événement indésirable grave non résolu 12 mois après le traitement. Cependant, il existe un risque potentiel de perte de vision associé à cette approche. Parmi les neuf patients traités dans l'essai, sept ont connu une diminution de la BCVA après le traitement. Pour cinq de ces patients, la diminution était légère et temporaire, se résolvant après 3 mois. Cependant, les deux autres patients ont subi une perte d'acuité visuelle modérée à sévère, accompagnée d'un amincissement de la fovéa, qui n'a pas été résolue après 12 mois<sup>58</sup>. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour identifier les facteurs prédictifs de risque de perte de vision et pour évaluer le rapport bénéfice/risque de cette approche thérapeutique. L'essai clinique est toujours en cours, mais il ne recrute actuellement plus de patients. Il devrait se terminer en 2027.

#### RP – RLBP1

Une mutation du gène RLBP1, qui code pour la protéine de liaison au rétinaldéhyde cellulaire, peut également causer la rétinite pigmentaire. Novartis a démontré l'efficacité d'un vecteur AAV8 contenant le gène RLBP1 humain dans un modèle murin de déficience *Rlbp1*<sup>-/-</sup>. L'évaluation de la sécurité chez ces souris ainsi que chez les souris *Rlbp1*<sup>+/+</sup> a révélé un amincissement de la rétine dépendant de la dose pour les deux génotypes. Une étude menée sur des primates non humains a montré une expression de l'ARNm de RLBP1, ainsi qu'une inflammation intraoculaire et un amincissement de la rétine dépendant de la dose.

L'inflammation s'est résorbée progressivement avec le temps et n'a pas été exacerbée en présence d'anticorps anti-AAV8<sup>59</sup>. En conséquence, Novartis a lancé un essai clinique de phase I/II en 2018 (NCT03374657) pour le scAAV8-RLBP1 (CPK850), dont la durée est prévue jusqu'en 2026.

#### *La dystrophie cristalline de Bietti*

La dystrophie cristalline de Bietti (BCD) est le résultat d'une mutation du gène CYP4V2 situé sur le chromosome 4q35. Cette maladie a une prévalence de 3% parmi tous les patients atteints de rétinite pigmentaire (RP) et de 10 % parmi les patients atteints de RP autosomique récessive. Elle se caractérise par la présence de nombreux petits cristaux localisés au pôle postérieur de la rétine, accompagnés d'une atrophie de l'EP<sup>60</sup>.

#### *Chigenovo*

La société Chigenovo est en train de développer l'AAV2/8-hCYP4V2 (ZVS101e) par injection sous-rétinienne. Le premier essai clinique de phase I a été lancé en 2021 (NCT04722107). Des résultats préliminaires sur trois patients suivis pendant plus d'un an, et trois autres suivis pendant plus de six mois ont montré une sécurité favorable, sans effet indésirable grave lié au médicament. De plus, une amélioration significative de l'acuité visuelle corrigée optimale a été observée chez les sujets, indiquant une certaine efficacité préliminaire de la thérapie génique<sup>61</sup>. Un autre essai clinique de phase I a été lancé en 2022 (NCT05714904). Sa fin est prévue pour 2025, avec l'inclusion de 6 patients. Enfin, un troisième essai clinique a été lancé en 2023 (NCT05832684). Cet essai de phase I/II devrait être achevé en 2028 et prévoit d'inclure 24 patients.

#### *Shanghai Vitalgen BioPharma*

La société Shanghai Vitalgen BioPharma développe le VGR-01, un vecteur AAV qui transporte également le gène CYP4v2. L'essai NCT05399069 de phase I précoce a été lancé en 2022. Les résultats préliminaires montrent une amélioration rapide de la vision fonctionnelle mesurée par les scores du test MLMT. De plus, la BCVA a également augmenté dans tous les yeux étudiés. Aucun événement indésirable grave n'a été signalé et la thérapie génique avec VGR-R01 s'est révélée bien tolérée<sup>62</sup>. Une autre étude multicentrique de phase I a été démarrée en 2023 (NCT05694598). C'est un essai de phase I qui se poursuivra jusqu'à 2025 en incluant 12 patients.

## Usher Syndrome

Les individus atteints du syndrome d'Usher présentent une déficience auditive sévère ainsi qu'une rétinite pigmentaire. Aux États-Unis, cette condition représente environ la moitié des cas de double cécité, affectant à la fois la vision et l'ouïe<sup>63</sup>. La maladie se transmet de façon autosomique récessive. Le syndrome d'Usher est classé en différents types en fonction du gène muté.

Tableau 5 - Essais cliniques pour le syndrome d'Usher

NCT Number	Start	Phase	Disease	Mut.	Treatment	Name	Vector	Injection
			RP - USH1B	MYO7A	EIAV-CMV-MYO7A	UshStat / SAR421869	LV (EIAV)	
NCT03780257	2019	Ph. 1/2	RP - USH2	Exon 13 of USH2A	RNA Ulteversen	QR-421a		Intravitreal
NCT05085964	2021	Ph. 2	RP - USH2	Exon 13 of USH2A	RNA Ulteversen	QR-421a		Intravitreal
NCT05176717	2021	Ph. 2/3	RP - USH2	Exon 13 of USH2A	RNA Ulteversen	QR-421a		Intravitreal
NCT05158296	2021	Ph. 2/3	RP - USH2	Exon 13 of USH2A	RNA Ulteversen	QR-421a		Intravitreal

### Usher Syndrome type 1B

Le sous-type 1B est celui pour lesquels les patients présentent les symptômes les plus graves. L'origine la plus fréquente est une déficience du gène MYO7A dans les photorécepteurs et l'EP. Le gène de MYO7A étant trop lourd pour être transporté via un AAV, un vecteur lentiviral équin (EIAV) a été utilisé. Sanofi a récupéré le candidat-médicament SAR421869 (UshStat®, EIAV-CMV-MYO7A) d'Oxford Biomedica et a réalisé un essai clinique de phase I/II (NCT01505062) en 2012, qui a malheureusement été interrompu en 2019 pour des raisons stratégiques de l'entreprise, malgré les résultats encourageants sur la sécurité du traitement<sup>64</sup>. De nouvelles stratégies sont explorées, notamment au travers de « dual-AAV » capables de transporter le gène<sup>65</sup>.

### Usher Syndrome type 2A

Le syndrome d'Usher de sous-type 2 est principalement causé par une mutation du gène USH2A, ce qui entraîne la production d'une protéine usherine non fonctionnelle et un développement anormal des cellules ciliées cochléaires. ProQR Therapeutics a développé Ulteversen, un oligonucléotide antisens, qui, lorsqu'administré par injection intravitréenne, se lie au pré-ARNm USH2A et modifie l'épissage en excluant l'exon 13 de l'ARNm mature. Cela permet la synthèse d'une protéine usherine plus courte mais fonctionnelle. L'étude Stellar

(NCT03780257), menée en 2019, a évalué l'efficacité d'Ultevursen chez 20 patients présentant des mutations bialléliques du gène USH2A, avec au moins une mutation dans l'exon 13. Le traitement a été bien toléré, à l'exception de cas isolés d'aggravation de cataracte préexistante et de progression d'un œdème maculaire préexistant. Des améliorations significatives de la sensibilité rétinienne ont été observées. Les participants à l'étude Stellar ont eu la possibilité de participer à l'étude d'extension Helia (NCT05085964) en 2021, permettant un suivi à long terme<sup>66</sup>. Suite aux résultats prometteurs de l'étude Stellar, deux essais de phase II/III, à savoir Sirius (NCT05158296) et Céleste (NCT05176717) pour les patients atteints d'une forme plus précoce de la maladie, ont été lancés en 2021 pour étudier plus en détail l'efficacité et la sécurité d'Ultevursen. Cependant, en raison de la décision de la société de suspendre le développement de ses produits en ophtalmologie, les essais ne recrutent plus de patients (voir plus haut).

### Choroidérémie

La choroidérémie est une maladie génétique récessive liée à l'X causée par des mutations du gène CHM. Ces mutations entraînent une diminution de la protéine d'escorte Rab-1 (REP-1), ce qui conduit à la dégénérescence de l'épithélium pigmentaire rétinien, des photorécepteurs et de la choroïde. Les symptômes initiaux comprennent une vision nocturne médiocre qui évolue progressivement vers une perte de vision et éventuellement la cécité complète. La prévalence de la maladie est estimée à environ 1 cas pour 50 000 à 100 000 personnes<sup>67</sup>. Différents essais ont été menés en utilisant des vecteurs AAV pour transporter le gène fonctionnel dans le but de traiter la maladie.

Tableau 6 - Essais cliniques pour la Choroïdérémie

NCT Number	Start	Phase	Conditions	Mutation	Treatment	Commercial Name	Vector	Administration
NCT04483440	2020	Ph. 1	Choroideremia	CHM	4D-110	4D-110	AAV (4D-R100)	Intravitreal
NCT01461213	2011	Ph. 1/2	Choroideremia	CHM	AAV2.REP1		AAV2	Subretinal
NCT02077361	2015	Ph. 1/2	Choroideremia	CHM	AAV2.REP1		AAV2	Subretinal
NCT02671539	2016	Ph. 2	Choroideremia	CHM	AAV2.REP1		AAV2	Subretinal
NCT02407678	2016	Ph. 2	Choroideremia	CHM	AAV2.REP1		AAV2	Subretinal
NCT02553135	2015	Ph. 2	Choroideremia	CHM	timrepigene emparvovec	BIIB111	AAV2	Subretinal
NCT03496012	2017	Ph. 3	Choroideremia	CHM	timrepigene emparvovec	BIIB111	AAV2	Subretinal
NCT03507686	2018	Ph. 2	Choroideremia	CHM	timrepigene emparvovec	BIIB111	AAV2	Subretinal
NCT02341807	2015	Ph. 1/2	Choroideremia	CHM	hCHM	Spark	AAV2	Subretinal
NCT03584165	2018	Ph. 3	Choroideremia, XLRP		AAV2-REP1, AAV8-RPGR	BIIB111, BIIB112	AAV2, AAV8	Subretinal

De nombreux essais cliniques ont été réalisés pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'AAV2-REP1. L'étude d'Oxford (NCT01461213) a été la première chez l'Homme, en 2011. Elle a été suivie en 2015 de l'étude de l'Alberta (NCT02077361) et de l'essai de Miami (NCT02553135). Plus récemment, l'étude de Philadelphie (NCT02341807) et l'étude de Tubingen (NCT02671539) ont été réalisées. L'essai clinique le plus avancé a été l'étude STAR (NCT03496012), un essai clinique de phase III lancé en 2017. 169 patients ont reçu une injection sous-rétinienne de timrepigene emparvovec (AAV2-REP1, BIIB111). En juin 2021, Biogen a annoncé que cette étude STAR n'avait pas atteint son critère principal d'évaluation au 12e mois post-traitement<sup>68</sup>. Une analyse plus détaillée des résultats de l'étude STAR est en attente. Certains patients ont été inclus dans l'étude Solstice (NCT03584165), évoquée précédemment pour le BIIB112 (voir plus haut).

La société 4D Molecular Therapeutics a lancé en 2020 une étude de phase I pour le 4D-110 qui utilise leur vecteur AAV optimisé et propriétaire (4D-R100) pour fournir une copie fonctionnelle du gène (NCT04483440). L'étude a inclus 13 patients pour le moment et devrait se poursuivre jusqu'à 2027. Il sera intéressant d'étudier les résultats intermédiaires de cette étude.

## L'achromatopsie (ACHM)

L'achromatopsie se transmet selon un mode autosomique récessif, affectant environ une personne sur 30 000. Elle présente différents sous-types qui sont causés par des mutations affectant le canal CNG des photorécepteurs à cônes. Par exemple, l'achromatopsie-1 et l'achromatopsie-3 ont été découvertes comme étant la même maladie, résultant d'une mutation dans le gène CNGB3 codant pour la sous-unité beta du canal CNG des cônes. D'autre part, l'ACHM2 est causée par des mutations dans le gène CNGA3, codant pour la sous-unité alpha du canal CNG des cônes. Ces mutations touchent jusqu'à 90% des patients atteints d'achromatopsie<sup>69</sup>. Le canal CNG joue un rôle crucial dans la phototransduction des photorécepteurs de la rétine. Il est composé de sous-unités CNGA3 et CNGB3 dans les cônes, et de sous-unités CNGA1 et CNGB1 dans les bâtonnets. En l'absence de lumière, des niveaux élevés de GMPc maintiennent les canaux CNG ouverts, ce qui entraîne la dépolarisation de la cellule et la libération de glutamate. Les photons de la lumière activent les opsines liées aux chromophores, ce qui déclenche la phototransduction. Les niveaux de GMPc baissent, entraînant la fermeture des canaux CNG, l'hyperpolarisation de la cellule photoréceptrice et la diminution de la libération de neurotransmetteur<sup>69</sup>.

Tableau 7 - Essais cliniques pour l'achromatopsie

NCT Number	Start	Phase	Conditions	Mutation	Treatment	Commercial Name	Vector	Administration
NCT02610582	2015	Ph. 1/2	ACHM2	ACHM2	AAV.hCNGA3		AAV8	Subretinal
NCT03758404	2019	Ph. 1/2	ACHM2	ACHM2	AAV2/8-hG1.7p.coCNGA3	CNGA3	AAV2/8	Subretinal
NCT02935517	2017	Ph. 1/2	ACHM2	ACHM2	AAV2tYF-PR1.7-hCNGA3	AGTC-402	AAV2	Subretinal
NCT03001310	2017	Ph. 1/2	ACHM3	CNGB3	AAV2/8-hCARp.hCNGB3	CNGB3	AAV2/8	Subretinal
NCT03278873	2017	Ph. 1/2	ACHM3		AAV2/8-hCARp.hCNGB3 or AAV2/8-hG1.7p.coCNGA3	CNGB3 or CNGA3	AAV2/8	Subretinal
NCT02599922	2016	Ph. 1/2	ACHM3	CNGB3	AAV2tYF-PR1.7-hCNGB3	AGTC-401	AAV2	Subretinal

Les résultats du premier essai clinique (NCT02610582) évaluant la sécurité et l'efficacité à long terme d'une thérapie génique sous-rétinienne pour l'achromatopsie associée au gène CNGA3 ont été rapportés en 2021. Neuf patients avaient été traités entre novembre 2015 et octobre 2016. Après la première année, aucun événement indésirable ou grave lié au médicament de l'étude n'a été observé, confirmant ainsi la sécurité du traitement. Certaines améliorations fonctionnelles statistiquement significatives ont été observées et se sont maintenues au moins jusqu'à la troisième année<sup>70</sup>. Il faut noter qu'en raison de la petite taille de l'échantillon, la puissance statistique des analyses d'efficacité est limitée.

La société AGTC avait développé deux traitements, l'AGTC-401 (rAAV2tYF-PR1.7-hCNGB3) et l'AGTC-402 (rAAV2tYF-PR1.7-hCNGA3), pour cibler les mutations CNGB3 et CNGA3 respectivement. L'essai NCT02599922 pour l'AGTC-401 avait été lancé en 2016 et comprenait 31 patients, tandis que l'essai NCT02935517 pour l'AGTC-402 avait été lancé en 2017 et comprenait 24 patients. En 2022, des données intermédiaires concernant la sécurité et l'efficacité ont été présentées pour ces essais de phase I/II qui évaluaient ces traitements suite à une injection sous-rétinienne. Dans les doses les plus élevées, trois effets indésirables graves ont été observés dans l'ensemble des deux essais, mais les traitements semblaient sûrs à des doses plus faibles. Il a été constaté que l'AGTC-401 était plus efficace que l'AGTC-402 pour réduire la photophobie<sup>71</sup>. Cependant, la société Beacon, qui a repris le portefeuille d'AGTC, a annoncé qu'elle ne poursuivrait pas ces développements pour le moment.

Janssen et MeiraGTx co-développent également un produit pour chacune de ces deux mutations : l'AAV2/8-hG1.7p.coCNGA3 et l'AAV2/8-hCARp.hCNGB3. Tous les deux ont été évalués dans des phases I/II (NCT03758404 et NCT03001310), et une étude de suivi à long terme a recruté en 2017 les 34 patients traités dans ces études (NCT03278873). L'administration de l'AAV2/8-hG1.7p.coCNGA3 chez les 11 patients inclus dans cette étude clinique n'a engendré aucun effet indésirable grave. L'administration d'AAV8-hCARp.hCNGB3 a été jugée sûre et généralement bien tolérée chez 23 participants, dont 11 adultes et 12 enfants. Neuf des participants ont présenté une inflammation intraoculaire, principalement de sévérité légère à modérée. Les cas graves étaient plus fréquents à la dose la plus élevée, et deux événements ont été considérés comme graves et ont nécessité une limitation de la dose. Toutes les inflammations intraoculaires ont été résolues après l'administration de stéroïdes topiques et systémiques. Des améliorations significatives ont été constatées chez certains participants pour plusieurs mesures, notamment la vision des couleurs (6 participants sur 23), la photophobie (11 participants sur 20) et la qualité de vie liée à la vision selon les questionnaires (21 participants sur 23)<sup>72</sup>.

## Retinoschisis (X linked)

Le rétinischisis lié à l'X (XLRS) est une dystrophie rétinienne qui entraîne une scission de la rétine neurale, ce qui se traduit par une baisse de l'acuité visuelle chez les hommes atteints. L'origine de cette maladie est une mutation du gène RS1, codant pour la rétinischisine.

Tableau 8 - Essais cliniques pour le rétinischisis

NCT Number	Start	Phase	Conditions	Mutation	Treatment	Commercial Name	Vector	Administration
NCT02416622	2015	Ph. 1/2	Retinoschisis (X-linked)	RS1	AAV2tYF-CB-hRS1	AGTC-RS1-001	AAV2	Intravitreal
NCT02317887	2015	Ph. 1/2	Retinoschisis (X-linked)	RS1	AAV8-scRS/IRBPhRS		AAV8	Intravitreal

Le premier essai clinique a eu lieu en 2015. Il évaluait l'AAV8-scRS/IRBPhRS (NCT02317887). 9 patients ont reçu le traitement par injection intravitréenne. L'injection intravitréenne (IVT) a été choisie en raison de la fragilité de la rétine chez ces patients, afin de réduire le risque de décollement de rétine. Cet essai a démontré une tolérance acceptable<sup>73</sup>.

La société AGTC a lancé un essai clinique de phase I/II (NCT02416622) avec le rAAV2tYF-CB-hRS1 pour traiter le rétinischisis lié à l'X. Les résultats de cet essai, publiés en 2022, ont inclus 27 patients. Le traitement s'est avéré sûr, sans toxicité limitant la dose signalée. Cependant, il n'y a pas eu d'amélioration globale de la meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA), des champs visuels ou des réponses électrorétinographiques (ERG) dans l'œil traité par rapport à l'autre œil, indépendamment du groupe de dose<sup>74</sup>. L'essai clinique se poursuit sur une période de 5 ans pour évaluer la sécurité à long terme. Il convient de noter que la société Beacon, mentionnée précédemment, ne semble pas poursuivre le développement de cette thérapie.



## Traitements « gene-agnostics »

Contrairement aux approches spécifiques à un gène telles que pour le Luxturna® et les autres traitements évoqués jusqu'à maintenant, la recherche s'est également intéressée à des traitements qui seraient capables d'adresser ces pathologies indépendamment de la mutation en cause.

Tableau 9 - Essais cliniques pour les thérapies indépendantes du gène muté

NCT Number	Start	Phase	Disease	Treatment	Name	Vector	Injection
NCT05203939	2022	Ph. 1/2	RP	AAV-hNR2E3	OCU400	AAV5	Subretinal
NCT05748873	2023	Ph. 1/2	RP	AAV-RdCVF-RdCVFL	SPVN06	AAV	Subretinal
NCT04278131	2020		RP	ChronosFP	BS01		
NCT03326336	2018	Ph. 1/2	RP	Optogenetic AAV2.7m8-CAG-ChrimsonR-tdTomato	GS030-DP and GS030-MD	AAV2.7m8	
NCT04919473	2019	Ph. 1/2	RP	Optogenetic Sonpiretigene Isteparvec	MCO-010	AAV2	Intravitreal
NCT04945772	2021	Ph. 2	RP	Optogenetic Sonpiretigene Isteparvec	MCO-010	AAV2	Intravitreal
NCT05417126	2022	Ph. 2	Stargardt Disease	Optogenetic Sonpiretigene Isteparvec	MCO-010	AAV2	Intravitreal
NCT02556736	2015	Ph. 1/2	RP	Optogenetics	RST-001		Intravitreal

## Sparing Vision

La dégénérescence des bâtonnets dans les dystrophies Rod-Cone est causée par différentes mutations, dans tous les cas elle entraîne une absence du facteur neurotrophique RdCVF dans la rétine, ce qui conduit ensuite à la dégénérescence des cônes. La société SparingVision est engagée dans le développement d'une thérapie génique sous-rétinienne, l'AAV-RdCVF-RdCVFL (SPVN06), qui vise à restaurer la fonctionnalité des cônes indépendamment du variant génétique responsable de la maladie. Le premier essai clinique de cette thérapie, appelé PRODYGY (NCT05748873), a été lancé en 2023 en tant qu'étude de phase I/II. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la sécurité et la tolérance du traitement. Au total, 33 patients seront inclus dans l'étude. Il convient de noter que seules les mutations des gènes RHO, PDE6A et PDE6B sont prises en compte, car la preuve de concept a été établie chez l'animal avec ces modèles de maladie. L'étude doit se poursuivre jusqu'en 2028.

## Ocugen

La société Ocugen développe l'OCU400, une thérapie génique visant à délivrer le gène NR2E3, qui joue un rôle clé dans les fonctions physiologiques de la rétine, notamment le développement et la préservation des photorécepteurs. L'objectif de cette thérapie est de rétablir l'homéostasie nécessaire au bon fonctionnement de l'organe. L'OCU400 est envisagé

comme un traitement potentiel pour différentes formes de rétinites pigmentaires. En 2023, la société a communiqué des données préliminaires encourageantes issues des deux premières cohortes de l'essai de phase I/II NCT05203939 évaluant l'OCU400 pour le traitement de la rétinite pigmentaire associée aux mutations NR2E3 et Rhodopsine (RHO), ainsi que de l'amaurose congénitale de Leber (ACL) avec mutations du gène CEP290. Au total, 18 patients ont été inclus dans cette étude. Les résultats ont démontré un profil de sécurité favorable de l'OCU400, avec des améliorations visuelles observées après le traitement, évaluées à l'aide du MLMT et de la BCVA<sup>75</sup>.

### Optogénétique

Le transfert de gènes thérapeutiques n'a de sens que si les cellules ciblées sont encore présentes et fonctionnelles dans l'organe concerné. Dans le cas des RP à un stade avancé, où les photorécepteurs et les cellules de l'EP ont dégénéré, la supplémentation n'aura pas d'effet. L'optogénétique est une approche de compensation dont l'objectif est de faire exprimer par d'autres cellules rétiniennes des protéines photosensibles à même de restaurer la transduction du signal lumineux en signal électrique. L'optogénétique est donc un traitement indépendant de la mutation génétique qui s'adresse aux dystrophies rétiniennes évoluées, mais aussi à d'autres pathologies telles que la DMLA. En plus des études présentées ci-dessous, il est important de noter que d'autres sociétés sont en train de préparer des essais cliniques en utilisant différentes approches : Kubota Vision Inc. se concentre sur l'utilisation de la rhodopsine humaine, Ray Therapeutics utilise la variante CoChR, et Restore Vision Inc. se concentre sur la rhodopsine chimérique (GCHR). En outre, deux sociétés ont été acquises par Novartis : Vedere Bio développant une thérapie basée sur la MW-opsine, et Arctos Medical développant une thérapie basée sur l'Opto-mGluR6.

### *Retrosense therapeutics / AbbVie*

Le premier essai clinique de l'optogénétique a été lancé en 2016 par RetroSense Therapeutics pour évaluer RST-001 (NCT02556736), un vecteur codant pour un canal bactérien « ChR2 » qui a la caractéristique de capter la lumière et d'activer la cellule par son canal ionique. L'essai a inclus 14 patients. L'essai a démontré la sécurité du traitement, sans effet indésirable de grade 3, mais aucune information d'efficacité n'a été communiquée. Depuis le rachat de la société par Allergan en 2016, peu d'informations sur le développement ont été partagées.

### *Bionic Sight*

Le traitement optogénétique de Bionic Sight comprend deux composantes principales : un traitement optogénétique qui permet l'expression d'une protéine sensible à la lumière, la ChronosFP, dans les cellules ganglionnaires de la rétine, ainsi qu'un dispositif sous forme de lunettes qui capture la scène et génère un code transmis aux cellules ganglionnaires. Contrairement à d'autres approches optogénétiques, le dispositif de Bionic Sight produit des impulsions neurales similaires à celles des cellules ganglionnaires normales de la rétine saine. Les chercheurs estiment que l'utilisation du code normal de la rétine peut conduire à une meilleure vision pour les patients. Ils évaluent également l'efficacité du traitement optogénétique avec et sans l'utilisation des lunettes et supposent que les lunettes seront particulièrement bénéfiques aux patients atteints de stades avancés de la maladie, où il ne reste que peu de circuits rétiens fonctionnels. L'essai clinique de phase I/II (NCT04278131) mené depuis 2020 par Bionic Sight sur le traitement optogénétique de la rétinite pigmentaire a montré des améliorations significatives de la vision chez les 12 patients traités jusqu'à présent. Les participants ayant reçu la dose la plus élevée du traitement ont connu les rétablissements visuels les plus importants. Les quatre patients qui ont répondu le mieux à l'essai ont développé la capacité de reconnaître les formes et les objets. Les tests de perception ont été confirmés par des EEG, montrant une augmentation de l'activité neuronale dans le cortex visuel des patients ayant montré une forte amélioration de la perception<sup>76</sup>.

Ce traitement étant issu d'une collaboration entre Bionic Sight et AGTC, il est à noter que son développement pourrait être impacté par le rachat d'AGTC évoqué précédemment (voir plus haut).

### *GenSight Biologics*

Une combinaison de thérapie génique et de lunettes, appelée GS030, est développée par la société Gensight Biologics. La thérapie génique, injectée par voie intravitréenne, utilise un vecteur AAV2 7m8 pour délivrer une protéine ChrimsonR fusionnée à une protéine tDTomato. Les lunettes détectent et traitent l'information visuelle par un algorithme, et transforment cette information sous la forme d'une source lumineuse ambrée. Ces lunettes biomimétiques projettent cette source lumineuse qui va stimuler les Cellules Ganglionnaires Rétiniennes (RGCs) qui ont été préalablement transfectées par thérapie génique pour exprimer une protéine photosensible ChrimsonR. Ainsi, cette thérapie optogénétique va permettre aux RGCs de fonctionner comme des photorécepteurs, captant l'information visuelle et la

transmettant au cortex visuel. Les résultats préliminaires de l'essai clinique de phase I/IIa, connu sous le nom d'étude PIONEER (NCT03326336), ont été annoncés en février 2023<sup>77</sup>. Neuf patients atteints de rétinopathie pigmentaire non syndromique ont reçu le traitement par voie intravitréenne dans l'œil le plus affecté. GS030 a montré une sécurité satisfaisante, sans effets indésirables de grade 3, et une efficacité dépendante de la dose, permettant aux patients de localiser et de compter des objets. Cependant, les patients nécessitent une rééducation car cette nouvelle façon de voir nécessite de s'habituer à la vision des contours et se ré-entraîner à la fixation précise de la source lumineuse.

L'entreprise prévoit d'étendre l'utilisation de cette thérapie optogénétique à d'autres pathologies telles que la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA) sèche. Un essai clinique de phase I/II pour cette indication devrait être lancé en 2024, en parallèle avec l'essai pivot pour le traitement de la rétinopathie pigmentaire.



Figure 15 - Traitement de GenSight Biologics<sup>78</sup>

### Nanoscope therapeutics

Nanoscope Therapeutics a communiqué lors de l'ARVO 2023 les résultats préliminaires de l'essai clinique de phase IIb RESTORE (NCT04945772) portant sur la thérapie optogénétique MCO-010 (sonporetigène isteparvovec) pour la RP avancée<sup>79</sup>. La thérapie utilise une opsine à large bande, rapide et hautement sensible à la lumière et cible les cellules bipolaires par le biais d'un promoteur-enhancer spécifique (mGluR6). L'administration intravitréenne de

MCO-010 est réalisée via un vecteur AAV2 propriétaire. Les résultats de l'essai de phase I/II (NCT04919473) chez des patients atteints de rétinite pigmentaire avancée ont montré une amélioration de la mobilité guidée par la vision, de la discrimination des formes et de l'acuité visuelle. L'essai de phase IIb RESTORE a révélé que tous les patients traités avec MCO-010 en injection intravitréenne ont présenté une amélioration cliniquement significative de la mobilité guidée par la vision (MLYMT), de la reconnaissance des objets en champ proche (MLSDT) ou de l'acuité visuelle (BCVA). De plus, 17 des 18 patients ont montré une amélioration de la vision dans le MLYMT ou la BCVA, et 16 ont connu une amélioration cliniquement significative de 2 niveaux de luminance ou plus dans le MLYMT ou le MLSDT. Par ailleurs, le profil d'innocuité de MCO-010 était favorable, sans aucun événement indésirable grave ou sévère.

La société développe également ce traitement dans une autre indication, la maladie de Stargardt avec un essai de phase IIa lancé en 2022 (NCT05417126). Il s'agit de la plus courante dystrophie maculaire héréditaire, touchant environ 1 individu sur 8000 à 10000. Elle est causée par des variations génétiques récessives autosomiques dans le gène ABCA4, qui code pour une ATPase spécifique des photorécepteurs et joue un rôle crucial dans le cycle visuel de la rétine en éliminant les sous-produits de la vitamine A, tels que les bisrétinoïdes, des cellules photoréceptrices. Les variations génétiques qui perturbent la fonction d'ABCA4 entraînent une accumulation de bisrétinoïdes, notamment l'A2E et le dimère de vitamine A, dans les granules de lipofuscine des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien, conduisant à une atrophie de l'épithélium pigmentaire et à une détérioration ultérieure des photorécepteurs<sup>80</sup>.

## Pathologies acquises de la rétine

### *DMLA et rétinopathie diabétique*

La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA) est une maladie affectant la macula qui peut entraîner une perte de la vision centrale. Elle est la principale cause d'handicap visuel chez les adultes des pays industrialisés, notamment au Royaume-Uni<sup>81</sup>. Sa prévalence croît considérablement avec l'âge, passant de 1 % des personnes de 50 à 55 ans, environ 10 % des 65–75 ans et de 25 à 30 % des plus de 75 ans<sup>82</sup>. Les facteurs de risque principaux établis pour cette maladie sont l'âge, le sexe, le tabagisme et les antécédents familiaux. Les patients signalent une diminution de la sensibilité aux contrastes, ce qui nécessite un meilleur éclairage pour la lecture, ainsi qu'une diminution de l'acuité visuelle centrale. Les symptômes comprennent également des micropsies, métamorphopsies et scotomes.

La maladie débute par une phase précoce appelée Maculopathie Liée à l'Âge, caractérisée par l'accumulation de dépôts blanchâtres, appelés "drusen mous", à l'intérieur et autour de la macula. Dans la plupart des cas, cette phase est asymptomatique et peut rester stable. Cependant, la moitié des cas évolue vers des formes tardives dégénératives, soit atrophiques, soit humides, entraînant une perte irréversible de la vision centrale. Initialement, la dégénérescence maculaire liée à l'âge affecte généralement un seul œil, mais il y a un risque accru de développement bilatéral au fil du temps. Les approches thérapeutiques diffèrent pour ces deux formes avancées de dégénérescence maculaire liée à l'âge.

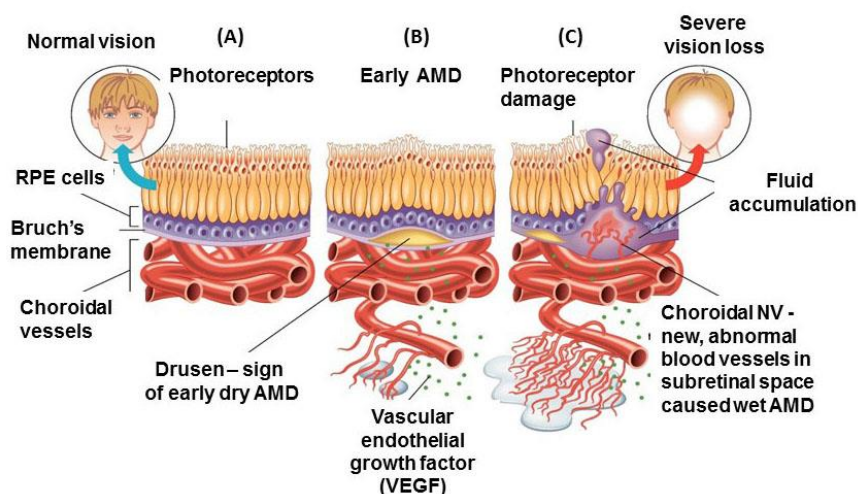


Figure 16 - DMLA<sup>83</sup>

## DMLA Humide

Tableau 10 - Essais cliniques pour la DMLA humide

NCT Number	Start	Phase	Disease	Treatment	Name	Vector	Injection
NCT03748784	2018	Ph. 1	DMLA humide	AAV.7m8-aflibercept	ADVM-022	AAV7m8	Intravitreal
NCT04645212	2020		DMLA humide	AAV.7m8-aflibercept	ADVM-022	AAV7m8	Intravitreal
NCT05536973	2022	Ph. 2	DMLA humide	AAV.7m8-aflibercept	ADVM-022	AAV7m8	Intravitreal
NCT01494805	2011	Ph. 1/2	DMLA humide	AAV.sFlt-1	Adverum	AAV	Subretinal
NCT01024998	2010	Ph. 1	DMLA humide	AAV2.sFlt-1	Sanofi Genzyme	AAV2	Intravitreal
NCT03585556	2018	Ph. 1	DMLA humide	AAVCAGsCD59		AAV	Intravitreal
NCT05197270	2021	Ph. 1/2	DMLA humide	Aflibercept et miRNA	4D-150	AAV	Intravitreal
NCT05657301	2023	Ph. 1	DMLA humide	anti VEGF	KH631	AAV	Subretinal
NCT05672121	2023	Ph. 1/2	DMLA humide	anti VEGF	KH631	AAV	Subretinal
NCT05611424	2023	Ph. 1	DMLA humide	FT-003	FT-003		Intravitreal
NCT01301443	2011	Ph. 1	DMLA humide	RetinoStat	OXB-201	LV	Subretinal
NCT01678872	2012	Ph. 1	DMLA humide	RetinoStat	OXB-201	LV	Subretinal
NCT03066258	2017	Ph. 1/2	DMLA humide	RGX-314		AAV8	Subretinal
NCT03999801	2019	Ph. 2	DMLA humide	RGX-314		AAV8	Subretinal
NCT04514653	2020	Ph. 2	DMLA humide	RGX-314		AAV8	Suprachoroidal
NCT04704921	2020	Ph. 2/3	DMLA humide	RGX-314		AAV8	Subretinal
NCT04832724	2021	Ph. 2	DMLA humide	RGX-314		AAV8	Subretinal
NCT05407636	2021	Ph. 3	DMLA humide	RGX-314		AAV8	Subretinal
NCT05099094	2021	Early Ph. 1	DMLA humide et autres	BD311	BD311	IDLV	Suprachoroidal

La forme humide de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) se caractérise par la présence anormale de nouveaux vaisseaux sanguins sous la rétine. Ces vaisseaux sont fragiles et perméables, ce qui entraîne des saignements rétinien et un soulèvement de la rétine. Si cette forme n'est pas traitée rapidement, la perte de la vision centrale peut survenir en quelques jours. Le traitement standard actuel pour la forme humide de la DMLA consiste à administrer des agents anti-VEGF, le facteur de croissance endothélial vasculaire, directement dans l'œil par injection intravitréenne. Parmi ces agents figurent le pegaptanib, le ranibizumab et l'aflibercept.

Dans le domaine de la thérapie génique pour la DMLA humide, l'objectif est de stimuler la production d'agents anti-VEGF afin d'éviter les injections répétées du traitement. D'autres facteurs anti-angiogéniques tels que le PEDF (Facteur Dérivé de l'Épithélium Pigmentaire), l'endostatine et l'angiostatine sont également ciblés. Cependant, il est difficile de prédire comment ces approches se positionneront par rapport aux futurs traitements pharmacologiques à action prolongée. De plus, les conséquences à long terme d'une inhibition continue du VEGF sur les tissus rétinien restent encore inconnues.

## Aflibercept

### *Ixoberogene soroparvovec*

L'aflibercept bloque la néovascularisation en agissant comme un récepteur pour le VEGF-A, le VEGF-B et les facteurs de croissance placentaire. En 2018, l'essai clinique de phase I « Optic » (NCT03748784) a évalué la sécurité et l'efficacité de l'ixoberogene soroparvovec (AAV.7m8-aflibercept, ADVM-022) administré par voie intravitréenne chez 30 patients. L'ADVM-022 a été bien toléré et les patients sont suivis dans une étude d'extension (NCT04645212). Ces résultats ont ouvert la voie à un essai de phase II, LUNA, lancé en 2022 (NCT05536973) et qui devrait recruter 72 patients. Dans l'essai LUNA, les principaux critères d'évaluation sont le changement moyen de la meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA) au cours d'une année, ainsi que l'identification et l'évaluation de la gravité des événements indésirables. L'étude LUNA comprendra également des mesures des niveaux de protéines d'aflibercept à partir de la semaine 14 et une analyse intermédiaire sera effectuée à la semaine 26.

La société Adverum Biotechnologies développait également ce traitement dans l'œdème maculaire diabétique, cependant en raison d'un effet indésirable grave survenu lors de l'étude de phase II "Infinity" (NCT04418427) lancée en 2020 avec une forte dose de ce médicament ( $6 \times 10^{11}$  vecteurs génomes/œil), le laboratoire a décidé de ne poursuivre l'étude que dans la DMLA avec une dose plus faible ( $2 \times 10^{11}$  vecteurs génomes/œil) et d'arrêter l'essai dans l'œdème maculaire diabétique.

### *4D-150*

En 2021, la société 4D Molecular Therapeutics a lancé un essai clinique de phase I/II (NCT05197270) pour évaluer le 4D-150, une thérapie génique à base d'AAV utilisant leur vecteur R100 pour transporter le matériel génétique codant pour un miARN ciblant le VEGF-C et pour l'aflibercept. Des résultats intermédiaires ont été présentés en avril 2023 et indiquent que le 4D-150 est sûr et bien toléré, sans effets indésirables graves ni toxicité limitant la dose. Les échantillons d'humeur aqueuse ont montré une présence détectable d'aflibercept. Ces résultats préliminaires suggèrent que le 4D-150 peut potentiellement fournir une expression soutenue d'aflibercept et réduire la fréquence des injections chez les patients atteints de DMLA nécessitant un traitement anti-VEGF fréquent<sup>84</sup>.



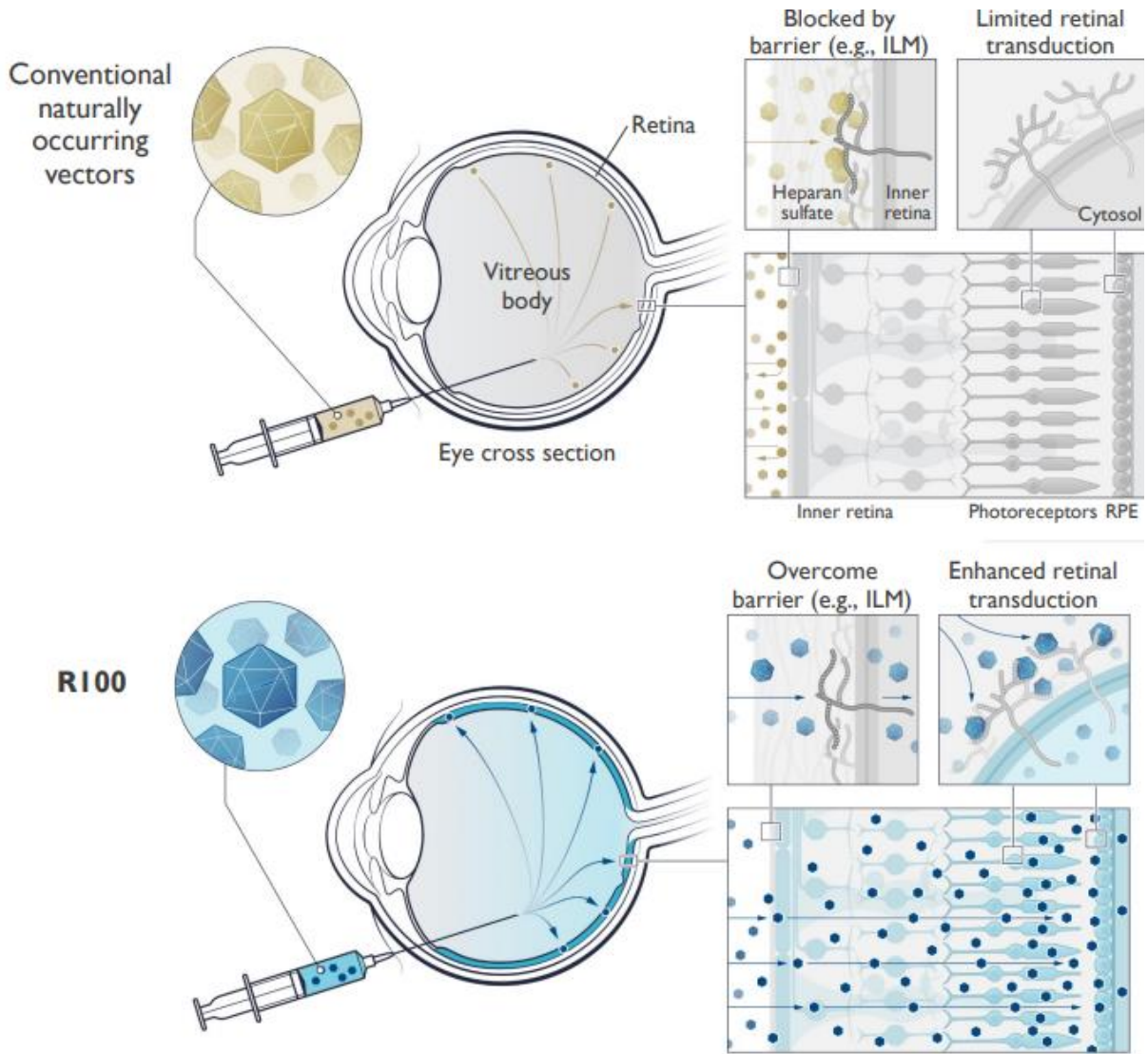


Figure 17 – Avantage du vecteur R100<sup>85</sup>

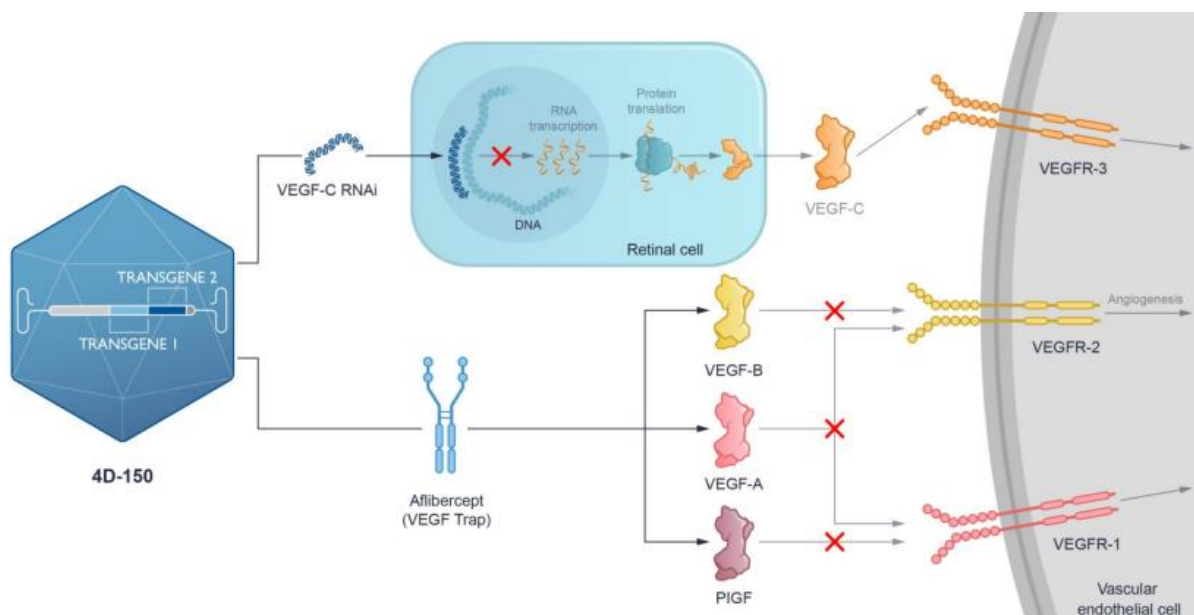


Figure 18 - Double mécanisme d'action du 4D-150

## Endostatine et angiostatine

Dans une étude de phase I lancée en 2011 (GEM, NCT01301443), la sécurité et la tolérabilité de RetinoStat® (OXB-201) ont été évaluées. Il s'agit d'une thérapie basée sur un vecteur lentiviral contenant des gènes codant pour l'endostatine et l'angiostatine. L'étude a inclus 21 patients atteints de DMLA avancée avec une réponse insuffisante aux anti-VEGF. L'administration sous-rétinienne de RetinoStat® a été bien tolérée, sans effets indésirables graves liés au médicament ou à la procédure. Des niveaux persistants et dose-dépendants des deux gènes ont été détectés dans le liquide aqueux pendant plus de 6 ans. La fuite vasculaire a diminué chez la majorité des patients, et l'acuité visuelle s'est stabilisée. Les patients ont été inclus dans une étude de suivi à long terme (NCT01678872). Malgré ces résultats prometteurs, le développement de l'OXB-201 a été interrompu par la société Oxford Biomedica, en faveur de l'OXB-203 codant pour l'aflibercept, qui est considérée comme une meilleure cible. Le programme OXB-203 comprend un vecteur lentiviral EIAV (OXB-203E) et VIH (OXB-203H), il en est au stade préclinique.

## FLT-1

FLT-1 est un gène récepteur qui, de manière naturelle, inhibe le VEGF-A pour prévenir l'angiogenèse. L'essai clinique (NCT01024998) lancé en 2011 évaluait rAAV.sFlt-1 par voie sous-rétinienne. Aucun effet indésirable notable n'a été observé, et il a été jugé sûr et bien toléré<sup>86</sup>. Un autre essai clinique (NCT01494805) lancé la même année évaluait l'AAV2-sFLT01 par voie intravitréenne. Les résultats ont montré l'absence d'effets secondaires graves liés à la thérapie génique. En ce qui concerne l'efficacité, la différence de vision entre le groupe traité et le groupe témoin n'était pas significative, mais l'analyse suggère qu'il pourrait y avoir un sous-groupe de patients moins réceptifs aux traitements anti-VEGF. Le rAAV.sFLT-1 semble sûr mais des essais cliniques supplémentaires sont nécessaires pour évaluer son efficacité<sup>87</sup>. Il semble que cette approche ne soit plus explorée pour le moment.

## Antibody

### *AbbV-RGX-314*

Le traitement ABBV-RGX-314 utilise le vecteur NAV® AAV8 pour délivrer un gène codant pour un fragment d'anticorps thérapeutique visant à inhiber le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Il est évalué pour le traitement de la DMLA humide et de la rétinopathie diabétique. ABBV-RGX-314 est actuellement évalué dans presque 10 essais cliniques. Les étapes importantes du programme comprennent l'achèvement du recrutement

des cohortes d'expansion dans les essais de phase II AAVIATE® (NCT04514653) et ALTITUDE® (NCT04567550) utilisant l'administration suprachoroïdienne en cabinet. Les essais pivotaux ATMOSPHERE (NCT04704921) et ASCENT (NCT05407636) prévoient un recrutement accru de patients, atteignant environ 540 et 660 patients respectivement, pour accroître la puissance des critères d'évaluation primaires et secondaires. Les soumissions réglementaires auprès de la FDA et de l'EMA sont prévues entre la fin de 2025 et le premier semestre de 2026.

#### PEDF

Le facteur dérivé de l'épithélium pigmentaire (PEDF) est naturellement présent dans les cellules épithéliales pigmentaires rétiennes, ayant des propriétés anti-angiogéniques et neuroprotectrices. Dans le premier essai clinique ciblant la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge néovasculaire, en 2005, le gène du PEDF a été utilisé comme cible par la société GenVec avec l'AdGVPEDF.11D. Dans cet essai NCT00109499, le transgène a été administré par voie intravitréenne sous la forme d'un vecteur AAV2 exprimant le PEDF. Des effets indésirables légers tels qu'une légère inflammation oculaire et une légère augmentation de la pression intraoculaire sont survenus chez 25 % des participants, mais ils ont été facilement gérés. Les résultats ont montré une relation dose-effet. Malgré ces résultats prometteurs, il ne semble pas y avoir eu de suite. La société a été acquise et le programme n'apparaît pas dans les pipelines des sociétés parentes.

#### Autres essais

D'autres approches et essais ont été lancés récemment. En 2021, la société Shanghai BDgene Co a utilisé un vecteur IDLV conçu pour délivrer aux cellules de l'EPR le gène pour exprimer un anticorps qui neutralise l'activité du VEGFA (NCT05099094).

La société Frontera Therapeutics travaille sur le développement d'un traitement, le FT-003, visant à exprimer une protéine qui inhibe le VEGF, à la fois pour le traitement de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge humide (DMLA humide) et de la rétinopathie diabétique. Le premier patient a déjà été injecté en Chine dans le cadre de l'essai clinique visant la rétinopathie diabétique, et l'essai clinique portant le numéro NCT05611424 pour la DMLA sera lancé en 2023.

Enfin, la société Chengdu Origen Biotechnology développe le KH631 (AAV8-Conbercept) et va également lancer 2 essais cliniques de phase I en 2023 (NCT05657301, NCT05672121)

## DMLA sèche

Tableau 11 - Essais cliniques pour la DMLA sèche

NCT Number	Start	Phase	Disease	Treatment	Name	Vector	Injection
NCT03144999	2017	Ph. 1	DMLA sèche	AAVCAGsCD59	Janssen	AAV	Intravitreal
NCT04358471	2021	Ph. 2	DMLA sèche	AAVCAGsCD59	Janssen	AAV	Intravitreal
NCT03846193	2018	Ph. 1/2	DMLA sèche	CFI	GT005	AAV2	Subretinal
NCT05481827	2022		DMLA sèche	CFI	GT005	AAV2	Subretinal

La forme atrophique (ou "sèche avancée") correspond à une diminution progressive des cellules de l'Épithélium Pigmentaire Rétinien (EPR), puis à la disparition des photorécepteurs maculaires. Il s'écoule généralement cinq à dix ans avant que le patient ne perde sa vision centrale. Pendant cette période, la vision reste plus ou moins satisfaisante en dépit d'une difficulté à reconnaître les détails. À l'heure actuelle, aucun traitement n'existe pour ce type de DMLA. Pendant la phase sèche, une atrophie des cellules rétiniennes en plaques, appelée atrophie géographique, se produit. C'est ce phénomène qui entraîne cette perte caractéristique de la vue.

Hemera Biosciences, acquis par Janssen en 2020, a mené une étude de phase I en 2017 pour évaluer le JNJ-1887 (AAVCAGsCD59), une thérapie génique utilisant un vecteur AAV administré par injection intravitréenne qui augmente l'expression de CD59 soluble pour protéger les cellules rétiniennes en inhibant la formation du Complexe d'Attaque Membranaire (MAC), qui est l'étape finale de la lyse cellulaire par la voie du complément.

Janssen a publié les données de cette étude (NCT03144999) chez des patients atteints de DMLA avancée et non exsudative avec atrophie géographique. Les résultats montrent une bonne tolérance du traitement chez les 17 patients. De plus, les mesures d'efficacité, y compris l'évaluation des taux de croissance des lésions de la DMLA sèche, ont démontré un déclin continu de la croissance des lésions tous les six mois. Ces résultats préliminaires sont encourageants et justifient la poursuite de l'évaluation de cette thérapie génique expérimentale dans une étude de phase IIb PARASOL (NCT05811351) lancée en 2020.

La société Gyroscope Therapeutics explore une autre approche thérapeutique, avec un vecteur AAV2 contenant un promoteur CAG et un gène codant pour le facteur I du complément (CFI).

Le but du facteur I du complément est de réduire l'hyperactivité de ce système. Une étude de phase I nommée "Focus" lancée en 2018 (NCT03846193) a confirmé la sécurité du médicament. Deux études de phase II, les études HORIZON (NCT04566445) et EXPLORE (NCT04437368), ont été lancées en 2020. La société a été acquise par Novartis à la fin de l'année 2021 et le développement semble toujours en cours.

Comme évoqué précédemment, GenSight prévoit d'explorer l'optogénétique dans le traitement de la DMLA sèche avec un premier essai clinique prévu pour 2024.

## Neuropathies optiques

### Neuropathie optique héréditaire de Leber (LHON)

La LHON est une maladie mitochondriale touchant environ 1 personne sur 50 000. Elle est caractérisée par un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale<sup>88</sup> auquel les cellules ganglionnaires de la rétine semblent être particulièrement vulnérables, entraînant leur mort cellulaire par apoptose et la dégénérescence indolore du nerf optique accompagnée d'une perte de vision progressive. Elle est transmise par les femmes via l'ADN mitochondrial. Les trois principales mutations représentent 95 % des cas cliniques de NOHL : G3460A, T14484C et la mutation de la sous-unité 4 du gène ND4 (G11778A)<sup>89</sup> conduisant à une diminution de l'activité de la NADH déshydrogénase.

Un traitement favorisant le transfert des électrons au niveau du complexe 1 de la chaîne respiratoire mitochondriale a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2015 : l'idébénone, un analogue du coenzyme Q10. Le développement d'une thérapie génique pourrait cependant améliorer le quotidien des patients.

Tableau 12 - Essais cliniques pour la Neuropathie Optique Héréditaire de Leber

NCT Number	Start	Phase	Disease	Mut.	Treatment	Name	Vector	Injection
NCT05820152	2023	Ph. 1/2	LHON	ND1	AAV-ND1	NFS-02	AAV2	Intravitreal
NCT03153293	2017	Ph. 2/3	LHON	ND4	AAV2-ND4	NFS-01 / NR082	AAV2	Intravitreal
NCT03428178	2018	N/A	LHON	ND4	AAV2-ND4	NFS-01 / NR082	AAV2	Intravitreal
NCT04912843	2021	Ph. 2/3	LHON	ND4	AAV2-ND4	NFS-01 / NR082	AAV2	Intravitreal
NCT05293626	2023	Ph. 1/2	LHON	ND4	AAV2-ND4	NFS-01 / NR082	AAV2	Intravitreal
NCT01267422	2011	N/A	LHON	ND4	AAV2-ND4	NFS-01 / NR082	AAV2	Intravitreal
NCT02064569	2014	Ph. 1/2	LHON	ND4	Lenadogene nolparvovec	GS010	AAV2	Intravitreal
NCT02652767	2016	Ph. 3	LHON	ND4	Lenadogene nolparvovec	GS010	AAV2	Intravitreal
NCT02652780	2016	Ph. 3	LHON	ND4	Lenadogene nolparvovec	GS010	AAV2	Intravitreal
NCT03406104	2018	Ph. 3	LHON	ND4	Lenadogene nolparvovec	GS010	AAV2	Intravitreal
NCT03293524	2018	Ph. 3	LHON	ND4	Lenadogene nolparvovec	GS010	AAV2	Intravitreal
NCT03672968			LHON	ND4	Lenadogene nolparvovec	GS010	AAV2	Intravitreal
NCT02161380	2014	Ph. 1	LHON	ND4 - G11778A	scAAV2- P1ND4v2		AAV2	Intravitreal

### Gensight Lumevoq GS010

Le lenadogène nolparvovec (Lumevoq®, GS010) est un vecteur de thérapie génique utilisant l'AAV2 pour introduire le gène ND4. Étant donné qu'il n'est pas possible de transférer directement le gène dans la mitochondrie, une technique appelée expression allotropique est utilisée, où le gène est inséré dans le noyau des cellules et transcrit en ARN messager contenant une séquence d'adressage mitochondrial. La protéine est ensuite traduite et intégrée dans le complexe 1 de la chaîne respiratoire des mitochondries, permettant ainsi la correction de la déficience et la restauration de la production d'adénosine triphosphate (ATP)<sup>90</sup>.

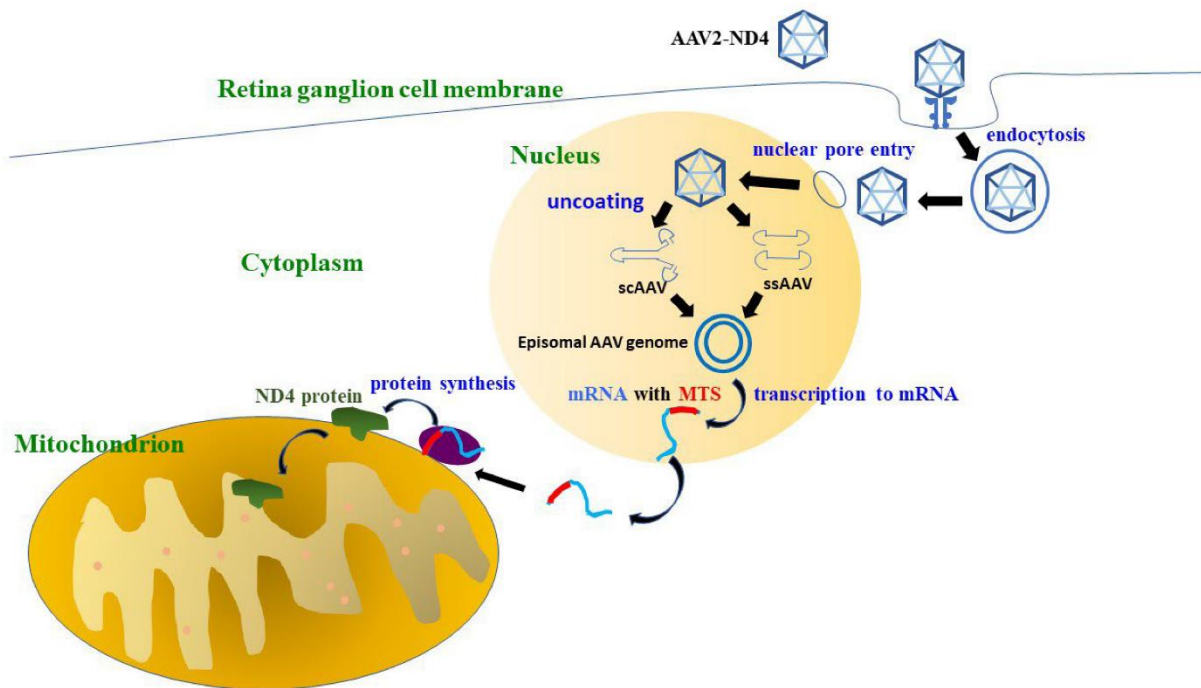


Figure 19 - Expression allotropique<sup>91</sup>

Le premier essai clinique utilisant le lenadogène nolparvovec a été réalisé en 2014 avec 15 patients atteints de NOHL et porteurs de la mutation G11778A dans le gène ND4 (NCT02064569). Cette étude de phase I/II a démontré la tolérance et la sécurité du produit, ainsi que permis de déterminer la dose thérapeutique appropriée. Suite à cette étude, deux essais de phase III, RESCUE (NCT02652767) et REVERSE (NCT02652780), ont été lancés en 2016 pour évaluer l'efficacité du traitement chez des patients depuis moins de 6 mois et entre 6 mois et 1 an, respectivement<sup>91</sup>. Un essai de suivi à long terme a également été lancé pour les patients de ces essais : RESTORE (NCT03406104). Une amélioration prolongée de l'acuité visuelle a été observée dans les deux yeux, même si seul un œil avait été traité, ce qui a été une surprise. Pour cette raison, le critère principal d'amélioration de l'acuité visuelle entre les deux yeux à 48 semaines n'a pas été atteint. Une étude réalisée chez le

primate a été menée pour comprendre cet effet bilatéral résultant d'un traitement unilatéral. Les résultats montrent que le vecteur viral ADN injecté dans l'œil traité se transfère vers la chambre antérieure, la rétine et le nerf optique de l'œil non traité, ce qui pourrait expliquer cet effet bilatéral. Un troisième essai de phase III, l'étude REFLECT (NCT03293524), est en cours et évalue l'efficacité et la sécurité de l'injection intravitréenne bilatérale de GS010 chez les patients traités moins d'1 an après leur baisse de vision.. De plus, une étude rétrospective de registre appelée REALITY a été réalisée pour étudier l'évolution de la fonction visuelle chez les patients atteints de LHON qui n'ont pas été traités.

Une analyse comparative a été effectuée pour évaluer l'acuité visuelle des patients traités avec le lenadogene nolparvovec par rapport à celle des patients non traités dans un groupe de contrôle externe comprenant 208 individus. Les données individuelles d'acuité visuelle de 174 patients atteints de LHON MT-ND4, traités par injection intravitréenne dans un ou les deux yeux, ont été regroupées à partir des quatre essais de phase III : REVERSE, RESCUE, RESTORE et REFLECT. Le groupe de contrôle externe était composé de 208 patients d'âge comparable, issus de 11 études sur l'histoire naturelle de la maladie. Les résultats ont montré une amélioration de l'acuité visuelle chez les patients traités avec le lenadogene nolparvovec par rapport à ceux de l'histoire naturelle. L'effet du traitement était plus prononcé chez les patients ayant reçu un traitement bilatéral que chez ceux ayant reçu un traitement unilatéral. En conclusion, cette comparaison entre les patients traités et ceux de l'histoire naturelle a confirmé une amélioration cliniquement significative et durable de l'acuité visuelle grâce à l'injection intravitréenne de lenadogene nolparvovec<sup>92</sup>.

#### *Neurophth Therapeutics*

Une thérapie génique très similaire a été développée en Chine où des patients, adultes et enfants, ont été traités unilatéralement avec des résultats identiques, en particulier une évolution bilatérale de l'acuité visuelle. Neurophth Therapeutics développe le NR082 (rAAV2-ND4). La sécurité et l'efficacité de la thérapie génique ND4 ont été démontrées dans trois essais à l'initiative de l'investigateur (IIT), ainsi que la durabilité clinique jusqu'à 90 mois lors du premier IIT. Le premier essai clinique de phase I (NCT01267422) a été lancé en 2011. Ils ont ensuite lancé deux études (NCT03153293 phase II/III et NCT03428178) en 2017 et 2018, respectivement. Ils ont commencé un essai de phase II/III (GOLD, NCT04912843) en 2021. Les résultats de ces trois essais sur 186 patients atteints de LHON ont démontré qu'une



injection intravitréenne de rAAV2-ND4 chez des sujets atteints de LHON est bien tolérée et peut être efficace pour améliorer l'acuité visuelle. Il est à noter que la société développe également NFS-02 (rAAV-ND1) pour les patients atteints de la mutation G3460A (ND1).

#### *scAAV2-P1ND4v2*

Le Bascom Palmer Eye Institute a mené un essai clinique de phase I (NCT02161380) en 2014. Il s'agissait d'une étude ouverte d'escalade de dose avec scAAV2-P1ND4v2. La publication des résultats est attendue pour 2023 ; les premières communications montrent, comme dans les cas précédents, une bonne sécurité du produit et qu'une injection précoce n'empêche pas la baisse visuelle initiale<sup>93</sup>.

#### Glaucome

Le glaucome, la deuxième cause de cécité dans le monde après la cataracte, est causé par une augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil engendrant des lésions du nerf optique. Dans le glaucome, le trabéculum, une structure impliquée dans la régulation de la pression oculaire, est altéré, ce qui entraîne une mauvaise filtration. Les recherches se concentrent sur les enzymes responsables de la modification du trabéculum et sur les cellules endothéliales trabéculaires qui contrôlent l'ouverture des mailles<sup>94</sup>.

#### Gene signal

Gene Signal était une entreprise suisse de biotechnologie qui développait des thérapies innovantes pour les maladies liées à l'angiogenèse. Leur molécule phare, l'aganirsén, a été testée dans le traitement du rejet de greffe de cornée et était en cours de développement pour d'autres indications telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge et l'œdème maculaire diabétique. L'aganirsén était également étudié pour le traitement du glaucome néovasculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine. Cependant, l'entreprise a fait faillite en avril 2021, interrompant ses activités de développement. Des études préliminaires avaient montré que l'utilisation d'ARN interférents (ARNsi) pour inhiber la synthèse d'un récepteur spécifique pouvait réduire la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome. Des essais de phase II/III ont également été réalisés. L'étude STRONG, qui visait à évaluer l'efficacité de l'aganirsén dans le traitement du glaucome néovasculaire, a été interrompue en raison de la faillite de Gene Signal en avril 2021. L'étude STRONG était une étude multicentrique de phase II/III, prospective, randomisée, contrôlée par placebo, en

double aveugle et à trois bras, portant sur l'oligonucléotide antisens aganirsén, un traitement topique de l'iCRVO (occlusion ischémique de la veine centrale de la rétine) destiné à prévenir le glaucome néovasculaire. L'étude évaluait l'efficacité de deux doses différentes d'aganirsén formulées dans une émulsion oculaire pour éviter la formation de nouveaux vaisseaux en bloquant le substrat du récepteur de l'insuline (IRS)-1.

#### Sylentis

L'étude SYLTAG (NCT02250612) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de différentes doses de bamosiran (également appelé SYL040012), un médicament à base d'ARN interférent développé par la société Sylentis, dans le traitement de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert. L'étude était de phase IIB et a inclus 184 patients répartis de manière aléatoire dans cinq groupes, recevant différentes doses de bamosiran (0,375%, 0,75%, 1,125% et 1,5% administrées une fois par jour) ou du timolol (0,5% administré deux fois par jour). Les principaux objectifs de l'étude étaient de déterminer la concentration de bamosiran la plus efficace pour réduire la pression intraoculaire après 28 jours et de comparer l'effet du bamosiran avec celui du timolol. Les résultats de l'étude ont montré que toutes les doses de bamosiran ont réduit la pression intraoculaire, la dose de bamosiran à 0,75% ayant montré la réduction la plus significative par rapport à la valeur de base. Aucun effet indésirable grave lié au bamosiran n'a été rapporté. En conclusion, l'étude SYLTAG a montré que le bamosiran, en particulier à une concentration de 0,75%, était efficace pour réduire la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert. Il a également démontré un bon profil de tolérance et de sécurité, avec une faible toxicité locale et systémique. Ces résultats suggèrent que le bamosiran pourrait être une option prometteuse pour le traitement du glaucome.

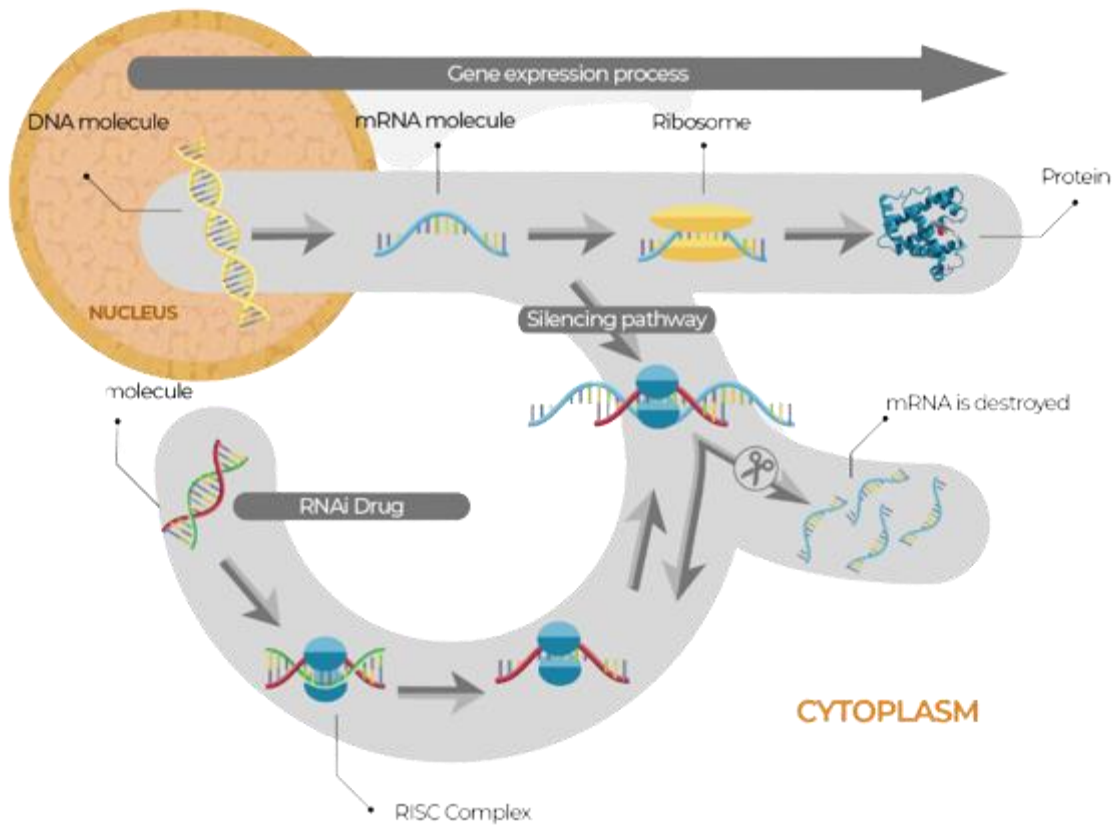


Figure 20 - Mécanisme d'action des ARN interférents<sup>95</sup>

## Maladies du segment antérieur de l'œil

Parmi les maladies du segment antérieur de l'œil nous nous intéresserons en particulier à l'atteinte de la cornée. La transparence et la clarté de la cornée sont le résultat d'un équilibre physiologique et fonctionnel délicat, tout déséquilibre peut entraîner une cécité. Diverses approches thérapeutiques conventionnelles existent et restent pour la plupart peu invasives. Les greffes de cornée ont été une avancée majeure dans les pathologies cornéennes. Cependant, les approches thérapeutiques conventionnelles ont fréquemment une action transitoire et suspensive nécessitant des administrations répétées, dû au fait qu'elles ne ciblent souvent pas les causes sous-jacentes de la pathologie. En ce qui concerne les greffes, bien que le nombre de patients à traiter augmente rapidement, le nombre de donneurs ne suit pas la même tendance et la pénurie ne cesse de s'aggraver à travers le monde. De plus les greffes peuvent entrainer des complications telles des infections. Il existe aussi le risque de rejet de greffe. Enfin, de nombreuses pathologies cornéennes réduisent la qualité de vie sans pour autant avoir la possibilité d'être traitées par la greffe de cornée. Toutes ces raisons ont favorisé un regain d'intérêt pour les médicaments de thérapie innovante, y compris en thérapie génique<sup>96</sup>. De plus, la cornée est avasculaire et la réponse immunitaire locale est altérée (elle est régulée par des mécanismes immunosuppresseurs actifs, afin de limiter la destruction du tissu cornéen). Les réactions immunitaires systémiques ou locales sont moins susceptibles de se produire à la suite d'une administration de thérapie génique.

Tableau 13 - Essais cliniques pour les maladies du segment antérieur de l'oeil

NCT Number	Start	Phase	Disease	Treatment	Name	Injection
NCT03247686	2017	Ph. 2	Sjogren's Syndrome Dry Eye	RNase-Fc fusion protein designed to remove RNA	RSLV-132	IV
NCT05052554	2021	Ph. 1	Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy FECD3 Corneal Diseases LRS Descemet's Membrane Disorder	RNA Antisense oligonucleotide	QR-504a	Suprachoroidal
NCT04560790	2020	NA	Viral Keratitis (HSV)	CRISPR/Cas9 mRNA Instantaneous Gene Editing Therapy	BD111	Corneal
NCT01438281	2011	Ph. 1	Dry Eye	siRNA	SYL1001	Topical
NCT01776658	2012	Ph. 1/2	Dry Eye	siRNA	SYL1001	Topical
NCT02455999	2015	Ph. 2	Dry Eye	siRNA	SYL1001	Topical
NCT05310422	2022	Ph. 3	Dry Eye	siRNA	SYL1001	Topical

## Voies d'administration

La facilité d'accès du segment antérieur, notamment de la cornée, permet diverses voies d'administration peu invasives, telles qu'une instillation topique directe du système de délivrance de gènes. La thérapie génique peut également être appliquée à la cornée par différentes techniques chirurgicales, mécaniques, chimiques et électriques.

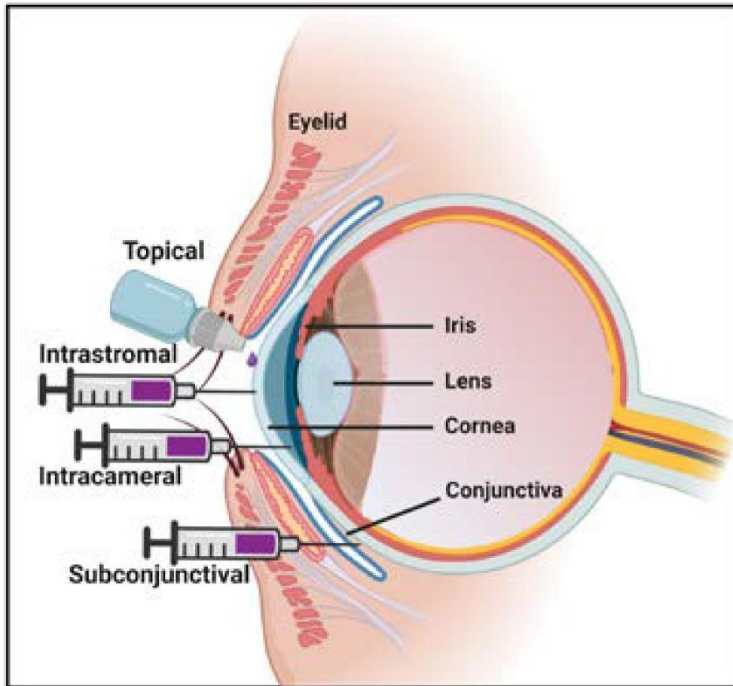


Figure 21 - Voies d'administration pour les maladies du segment antérieur<sup>97</sup>

### *Voie topique*

En raison de sa nature non invasive et de la capacité du patient à se traiter lui-même, l'administration topique est largement utilisée en ophtalmologie. Néanmoins, la capacité de stockage limitée du réservoir conjonctival limite la capacité de cette voie à distribuer efficacement les médicaments.

### *D'autres voies possibles*

La voie sous-conjonctivale permet d'avoir une plus grande capacité et d'éviter le flux lacrymal. La voie intrastromale cornéenne permet quant à elle de contourner les barrières superficielles, mais ne permet d'injecter qu'un petit volume. Enfin, la voie intracaméculaire permet une administration au plus près de l'endothélium cornéen, mais le renouvellement rapide de l'humeur aqueuse limite la demi-vie du médicament<sup>96</sup>.

### Dystrophie Endothéliale Cornéenne de Fuchs ou « cornea gutatta »

La Dystrophie Endothéliale Cornéenne de Fuchs (FECD) est la dystrophie cornéenne la plus courante, présente chez 4 à 11 % des adultes de plus de 40 ans avec une prédominance féminine et une transmission autosomique dominante<sup>98</sup>. La perte progressive des cellules endothéliales affecte le gradient ionique entraînant un épaissement de la membrane de Descemet, l'apparition d'excroissances appelées « guttae », puis un œdème cornéen, qui affectent l'acuité visuelle<sup>99</sup>. Il existe 2 formes de la maladie : une forme précoce rare apparaissant dans la première décennie de la vie du patient et une forme tardive apparaissant après 40 ans. La dystrophie de Fuchs représente la première indication de greffe de cornée dans le monde. Les stades modérés, qui en théorie ne nécessitent pas de greffe, peuvent néanmoins altérer la qualité visuelle. Les deux stratégies adaptées aux maladies autosomiques dominantes sont explorées : le silençage et l'édition génique par CRISPR/Cas9. Cette deuxième n'a pour l'instant été étudiée qu'en préclinique.

La société ProQR Therapeutics avait lancé en 2021 un essai de phase I intitulé « Fuchs Focus » (NCT05052554) pour une des formes tardives, la FECD3, due à une répétition de triplet nucléotidique (CTG) dans le gène TCF4, qui code pour le facteur de transcription protéique 4<sup>100</sup>. Le but était d'évaluer le profil d'innocuité du QR-504a chez les patients éligibles à la greffe uni-lamellaire de cornée DMEK (Descemet Membrane Endothelio Keratoplasty). Cependant, à la suite du retour de l'EMA sur le développement du sepoarsen dans l'ACL10 évoqué précédemment, l'étude a été arrêtée. Un partenaire est recherché par la société pour reprendre le portefeuille d'ophtalmologie, mais aucune information publique n'est actuellement disponible (voir plus haut).

### Syndrome de Gougerot-Sjögren – Sécheresse oculaire

La sécheresse oculaire est une maladie multifactorielle qui affecte le film lacrymal, provoquant un inconfort oculaire et peut endommager la surface de l'œil. Une sécheresse oculaire chronique non traitée peut entraîner, entre autres, des kératites ou une néovascularisation qui peuvent affecter la vision. La cause est multifactorielle : l'âge, l'environnement ou une prédisposition génétique<sup>101</sup>.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie auto-immune dont la forme primitive est « rare » (la prévalence étant estimée à 0,02 à 0,1%). C'est la deuxième maladie auto-immune

la plus fréquente derrière la polyarthrite rhumatoïde, à prédominance féminine, se manifestant vers 50 ans environ. Les épithéliums glandulaires exocrines, surtout les glandes lacrymales et salivaires, sont infiltrés par des cellules lymphoïdes. Cela entraîne un syndrome sec buccal (xérostomie) et oculaire (xérophtalmie). L'atteinte peut aussi être systémique (30% des patients environ) et entraîner comme complication un lymphome. La prise en charge des formes non systémiques est essentiellement symptomatique avec des larmes artificielles par exemple. Aucun traitement de fond (immunosuppresseur et immunomodulateur) n'a encore prouvé son efficacité pour modifier le cours de la maladie et améliorer les symptômes. Les thérapies géniques sont donc une option thérapeutique intéressante<sup>102</sup>.

Le tivanisiran (SYL1001) est un court ARN interférent (siARN) développé par la société Sylentis. Administré sous forme de gouttes ophtalmiques, il inhibe sélectivement la production de TRPV1, un canal ionique qui permet la transmission du message douloureux. Le premier essai chez l'Homme a eu lieu en 2011 et a inclus 30 patients (NCT01438281). Deux autres études ont eu lieu en 2012 (60 patients, NCT01776658) et 2015 (66 patients, NCT02455999). Les résultats de ces trois études ont permis de démontrer la sécurité du traitement, mais aussi de montrer une relative efficacité<sup>103</sup>.

En 2017, un essai clinique de phase III, appelé « HELIX », a été conduit avec 330 patients. Cet essai clinique n'a pas réussi à démontrer une diminution significative de la douleur avec le tivanisiran par rapport aux larmes artificielles, mais une diminution de la tâche centrale de la cornée a été démontrée<sup>104</sup>. Aucun effet indésirable local ou systémique n'a été observé, que ce soit dans l'étude clinique ou non clinique. Un nouvel essai clinique de phase III a été lancé en 2022. Portant le nom « FYDES » (NCT05310422), il devrait se terminer fin 2023 et permettre à la société de faire une demande de mise sur le marché.

#### Kératite herpétique récidivante

La kératite est une inflammation de la cornée pouvant être associée à une infection. La kératite non infectieuse est souvent causée par une blessure mineure, telle que la présence d'un corps étranger dans l'œil. La kératite infectieuse peut, quant à elle, être causée par des pathogènes tels que l'Herpès Simplex Virus (HSV-1 ou HSV-2). L'HSV est une cause majeure de kératite et de cécité. C'est un virus à ADN, retrouvé uniquement chez l'Homme, qui se transmet par contact direct cutanéomuqueux. Le génome viral persiste à vie dans l'organisme

après la primo infection, sous forme épisodique. Divers stimuli peuvent provoquer la réactivation du virus et donc une récurrence clinique<sup>105</sup>.

L'HSV-1 est la cause la plus fréquente de kératite virale herpétique. La kératite virale herpétique est souvent secondaire à une primo-infection orale. Elle peut se présenter sous plusieurs formes cliniques selon la partie de l'œil atteinte (kératite épithéliale, stromale, endothéliale...). La majorité des kératites virales herpétiques guérissent d'elles-mêmes avec le temps. Cependant, des cas graves peuvent parfois survenir et provoquer des cicatrices cornéennes, voire la cécité. La greffe de cornée est de faible efficacité (il existe un risque majeur de rejet à la suite d'une réactivation virale). Des médicaments antiviraux et des gouttes ophtalmiques peuvent être utilisés comme traitements, mais aucune ne permet une guérison complète, le virus restant toujours latent.

Une étude de phase I/II (NCT04560790) a été réalisée en 2022 par Shanghai BD Gene Therapeutics à l'hôpital ophtalmologique et ORL de l'université de Fudan portant sur l'utilisation de la thérapie génique CRISPR-Cas9 BD111. L'objectif de ce traitement est l'éradication du génome viral. L'objectif de cette étude est de démontrer l'efficacité, la tolérance et l'innocuité de l'utilisation de CRISPR-Cas9 ciblant l'HSV-1 chez trois patients atteints de kératite herpétique stromale sévère et nécessitant une transplantation de cornée. Un suivi de ces patients sur 18 mois en moyenne après l'injection unique de cette thérapie n'a pas montré d'effets indésirables systémiques et HSV-1 est resté indétectable<sup>106</sup>.



## Conclusion

Chaque essai clinique apporte une contribution précieuse en termes de connaissance des thérapies géniques, favorisant ainsi le développement accéléré de ces solutions prometteuses pour les patients dans le domaine de l'ophtalmologie. Les progrès réalisés en vectorologie permettent désormais de cibler de manière plus précise et sélective les tissus visés. Les traitements actuellement en cours de développement adoptent des approches variées mais complémentaires, en ciblant différents stades de pathologies ou en utilisant des mécanismes distincts. Néanmoins, il est important de souligner le manque de données à long terme concernant l'efficacité et la sécurité de ces traitements. Par ailleurs, la dimension éthique de ces thérapies doit être prise en considération. Il est également essentiel d'établir un système juste de tarification et de remboursement, permettant ainsi au plus grand nombre de patients de bénéficier de ces traitements tout en garantissant une juste rémunération des entreprises qui ont assumé les risques financiers liés au développement des thérapies géniques, certaines d'entre elles ayant d'ailleurs connu des échecs et des faillites. Enfin, il convient de garder à l'esprit que d'autres thérapies innovantes, telles que les rétines artificielles développées par la société française Pixium Vision, et les thérapies cellulaires sont également en cours de développement, ajoutant ainsi une dimension supplémentaire à l'évolution dynamique du paysage de l'ophtalmologie.

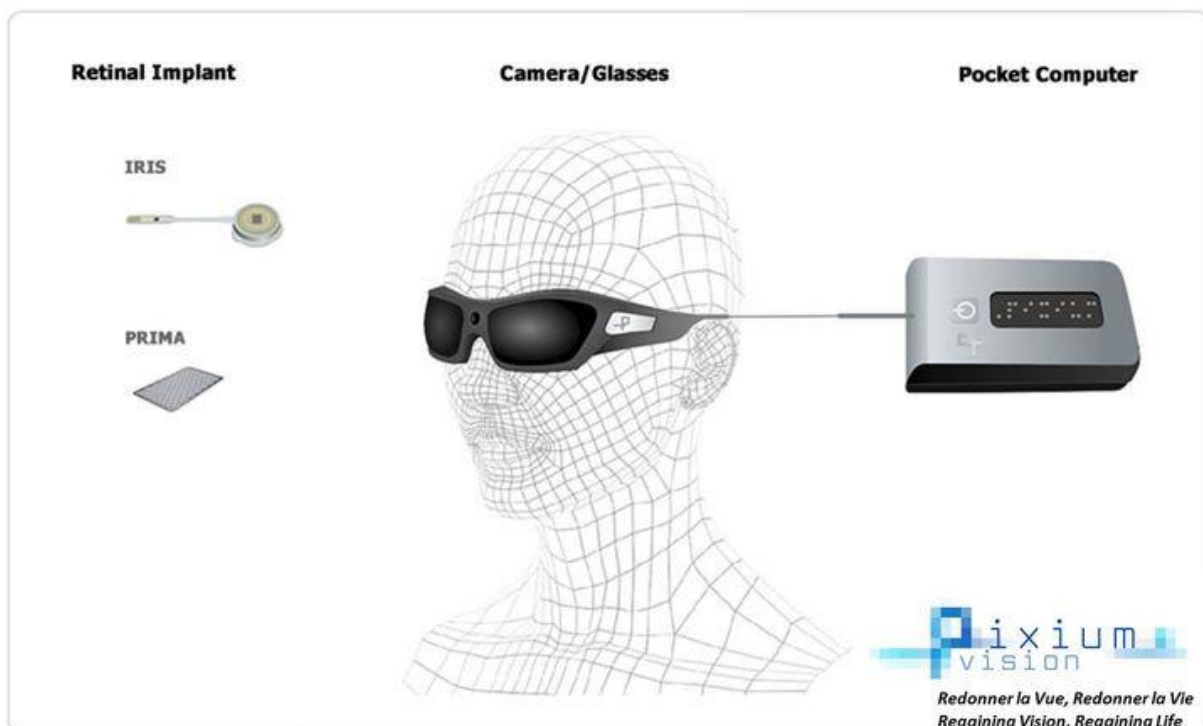


Figure 22 - Rétine artificielle de Pixium Vision<sup>107</sup>

## Bibliographie

1. The Discovery of the Double Helix, 1951-1953. *Francis Crick - Profiles in Science*  
<https://profiles.nlm.nih.gov/spotlight/sc/feature/doublehelix> (2019).
2. Nirenberg, M. Historical review: Deciphering the genetic code – a personal account.  
*Trends Biochem. Sci.* **29**, 46–54 (2004).
3. Morrow, J. F. *et al.* Replication and Transcription of Eukaryotic DNA in *Escherichia coli*.  
*Proc. Natl. Acad. Sci.* **71**, 1743–1747 (1974).
4. Somia, N. & Verma, I. M. Gene therapy: trials and tribulations. *Nat. Rev. Genet.* **1**, 91–99  
(2000).
5. Wang, D., Wang, K. & Cai, Y. An overview of development in gene therapeutics in China.  
*Gene Ther.* **27**, 338–348 (2020).
6. Deng, C. *et al.* Real-world outcomes of voretigene neparvovec treatment in pediatric patients with RPE65-associated Leber congenital amaurosis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **260**, 1543–1550 (2022).
7. Finegold, D. Gènes et chromosomes - Fondamentaux. *Manuels MSD pour le grand public*  
<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/fondamentaux/g%C3%A9n%C3%A9tique/g%C3%A8nes-et-chromosomes>.
8. Allele. *Genome.gov* <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Allele> (2022).
9. Green, E. Gene. *Genome.gov* <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Gene> (2022).
10. Translation: DNA to mRNA to Protein | Learn Science at Scitable.  
<https://www.nature.com/scitable/topicpage/translation-dna-to-mrna-to-protein-393/>.
11. Hanna, N., Parfait, B., Vidaud, D. & Vidaud, M. Mécanismes et conséquences des mutations. *médecine/sciences* **21**, 969–980 (2005).
12. Chapter 12: DNA Damage and Repair. *Chemistry*  
<https://wou.edu/chemistry/courses/online-chemistry-textbooks/ch450-and-ch451->

biochemistry-defining-life-at-the-molecular-level/chapter-12-dna-damage-repair-and-mutations/.

13. *Understanding genetics: a New York, Mid-Atlantic guide for patients and health professionals.* (Genetic Alliance, 2009).
14. Glossaire ANSM | M. ANSM <https://ansm.sante.fr/glossaire/M>.
15. Thérapie génique | AFM Téléthon. <https://www.afm-telethon.fr/fr/termes/therapie-genique> (2022).
16. Sarkar, S. *et al.* Corneal Regeneration Using Gene Therapy Approaches. *Cells* **12**, 1280 (2023).
17. Lannoy, N. & Hermans, C. Thérapie génique en 2017 : état des lieux et perspectives. (2017).
18. Thérapie génique · Inserm, La science pour la santé. *Inserm* <https://www.inserm.fr/dossier/therapie-genique/>.
19. Ghoraba, H. H. *et al.* Ocular Gene Therapy: A Literature Review with Special Focus on Immune and Inflammatory Responses. *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ* **16**, 1753–1771 (2022).
20. Research, C. for B. E. and. Approved Cellular and Gene Therapy Products. *FDA* (2023).
21. CAT Quarterly highlights Approved ATMPs May 2023.pdf.
22. Navarro, D. A. Anatomie et physiologie de l'œil.
23. Anatomie de l'oeil : présentation complète. <https://clinique-honore-cave.com/fiche-medicale/anatomie-de-loeil/>.
24. Allouch-Nahmias, C. *et al.* Anatomie de la cornée. *EMC - Ophtalmol.* **8**, 1–16 (2011).
25. Foundation, D. E. Layers of the Retina. *Discovery Eye Foundation* <https://discoveryeye.org/layers-of-the-retina/> (2016).

26. Behar-Cohen, F., Gelizé, E., Jonet, L. & Lassiaz, P. Anatomie de la rétine. *médecine/sciences* **36**, 594–599 (2020).
27. Nowak-Sliwinska, P., van den Bergh, H., Sickenberg, M. & Koh, A. Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Prog. Retin. Eye Res.* **37**, (2013).
28. La physiologie de le transfert et l'intégration du message nerveux visuel - Pôle Vision Val d'Ouest - Centre spécialiste de l'ophtalmologie à Lyon. [https://www.polevision.fr/Physiologie\\_oeil\\_normal\\_le\\_transfert\\_et\\_l\\_integration\\_du\\_message\\_nerveux\\_ophtalmologie\\_Centre\\_Pole\\_Vision\\_Lyon.php](https://www.polevision.fr/Physiologie_oeil_normal_le_transfert_et_l_integration_du_message_nerveux_ophtalmologie_Centre_Pole_Vision_Lyon.php).
29. Kansara, V., Muya, L., Wan, C. & Ciulla, T. A. Suprachoroidal Delivery of Viral and Nonviral Gene Therapy for Retinal Diseases. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* **36**, 384–392 (2020).
30. Dias, M. F. *et al.* Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives. *Prog. Retin. Eye Res.* **63**, 107–131 (2018).
31. Russell, S. *et al.* Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65 -mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* **390**, 849–860 (2017).
32. García Bohórquez, B. *et al.* Updating the Genetic Landscape of Inherited Retinal Dystrophies. *Front. Cell Dev. Biol.* **9**, 645600 (2021).
33. Henderson, R. H. Inherited retinal dystrophies. *Paediatr. Child Health* **30**, 19–27 (2020).
34. O'Neal, T. B. & Luther, E. E. Retinitis Pigmentosa. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2023).
35. Daich Varela, M., Cabral De Guimaraes, T. A., Georgiou, M. & Michaelides, M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: current management and clinical trials. *Br. J. Ophthalmol.* **106**, 445–451 (2022).

36. Tsang, S. H. & Sharma, T. Leber Congenital Amaurosis. in *Atlas of Inherited Retinal Diseases* (eds. Tsang, S. H. & Sharma, T.) vol. 1085 131–137 (Springer International Publishing, 2018).
37. Kumaran, N., Moore, A. T., Weleber, R. G. & Michaelides, M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. *Br. J. Ophthalmol.* **101**, 1147–1154 (2017).
38. luxturna\_synthese\_ct17535.pdf.
39. Bennett, J. & Maguire, A. M. Lessons Learned from the Development of the First FDA-Approved Gene Therapy Drug, Voretigene Neparvovec-rzyl. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **13**, a041307 (2023).
40. LUXTURNA® Mode of Action | LUXTURNA® HCP. *Luxturna HCP* <https://luxturnahcp.com/about-luxturna/mechanism-of-action/>.
41. Pipeline. *MeiraGTx* <https://meiragtx.com/research-development/pipeline/>.
42. ProQR Announces Top-Line Results from Phase 2/3 Illuminate Trial of Sepofarsen in CEP290-mediated LCA10 | ProQR Therapeutics. <https://www.proqr.com/press-releases/proqr-announces-top-line-results-from-phase-23-illuminate-trial-of-sepofarsen-in-cep290-mediated-lca10>.
43. ProQR Update August 2022 | ProQR Therapeutics. <https://www.proqr.com/community-stories-and-news/proqr-update-august-2022> (2022).
44. ProQR Announces First Quarter 2023 Operating and Financial Results | ProQR Therapeutics. <https://www.proqr.com/press-releases/proqr-announces-first-quarter-2023-operating-and-financial-results>.
45. Pierce, E. Safety and Efficacy of EDIT-101 for Treatment of CEP290-associated Retinal Degeneration. <https://epro02.ativ.me/web/page.php?page=IntHtml&project=ARVO23&id=3883243>.

46. Editas Hits Pause on LCA10 Program in Search of Partner. *BioSpace*  
<https://www.biospace.com/article/despite-positive-response-editas-hits-pause-to-seek-partner-for-ocular-gene-program/>.
47. Vervoort, R. *et al.* Mutational hot spot within a new RPGR exon in X-linked retinitis pigmentosa. *Nat. Genet.* **25**, 462–466 (2000).
48. Michaelides, M. *et al.* AAV5-RPGR (botaretigene sparoparvovec) gene therapy for X-linked retinitis pigmentosa (XLRP) demonstrates localized improvements in static perimetry. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **63**, 3846 (2022).
49. Caratzas, E. Humoral immune response to AAV5-RPGR (botaretigene sparoparvovec) gene therapy in RPGR-associated X-linked retinitis pigmentosa.  
<https://epro02.ativ.me/web/page.php?page=IntHtml&project=ARVO23&id=3885463>.
50. Philippidis, A. Beacon of Light: Retinal Gene Therapy Developer Launches with \$120M. *GEN - Genetic Engineering and Biotechnology News*  
<https://www.genengnews.com/news/beacon-of-light-retinal-gene-therapy-developer-launches-with-120m/> (2023).
51. Von Krusenstiern, L. *et al.* Changes in Retinal Sensitivity Associated With Cotoretigene Toliparvovec in X-Linked Retinitis Pigmentosa With *RPGR* Gene Variations. *JAMA Ophthalmol.* **141**, 275 (2023).
52. Main | VISTA Clinical Trials. <https://vistatrial.com/>.
53. Inc, 4D Molecular Therapeutics. 4D Molecular Therapeutics Announces Updates on Clinical Pipeline and Additional Preclinical Programs. *GlobeNewswire News Room*  
<https://www.globenewswire.com/en/news-release/2023/01/09/2585320/0/en/4D-Molecular-Therapeutics-Announces-Updates-on-Clinical-Pipeline-and-Additional-Preclinical-Programs.html> (2023).

54. Frontera Therapeutics doses first patient in a trial of FT-002 gene therapy for treatment of X-Linked retinitis pigmentosa. *Ophthalmology Times* <https://www.opthalmologytimes.com/view/frontera-therapeutics-doses-first-patient-in-a-trial-of-ft-002-gene-therapy-for-treatment-of-x-linked-retinitis-pigmentosa> (2023).
55. Meng, D., Ragi, S. D. & Tsang, S. H. Therapy in Rhodopsin-Mediated Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa. *Mol. Ther.* **28**, 2139–2149 (2020).
56. Ghazi, N. G. *et al.* Treatment of retinitis pigmentosa due to MERTK mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: results of a phase I trial. *Hum. Genet.* **135**, 327–343 (2016).
57. Coave Therapeutics announces Positive 12-months Data from Ongoing Phase I/II Clinical Trial of CTx-PDE6b in Patients with Retinitis Pigmentosa Caused by Bi-allelic Mutations in PDE6b – Coave Therapeutics. <https://coavetx.com/coave-therapeutics-announces-positive-12-months-data-from-ongoing-phase-i-ii-clinical-trial-of-ctx-pde6b-in-patients-with-retinitis-pigmentosa-caused-by-bi-allelic-mutations-in-pde6b/>.
58. PDE6A-associated Retinitis Pigmentosa Gene Therapy May Cause Loss of Vision in Some Patients. *CGTlive<sup>TM</sup>* <https://www.cgtlive.com/view/pde6a-associated-retinitis-pigmentosa-gene-therapy-cause-loss-vision-some-patients> (2023).
59. MacLachlan, T. K. *et al.* Nonclinical Safety Evaluation of scAAV8- RLBP1 for Treatment of RLBP1 Retinitis Pigmentosa. *Mol. Ther. - Methods Clin. Dev.* **8**, 105–120 (2018).
60. Mataftsi, A., Zografos, L., Millá, E., Secrétan, M. & Munier, F. L. BIETTI'S CRYSTALLINE CORNEORETINAL DYSTROPHY: A CROSS-SECTIONAL STUDY: *Retina* **24**, 416–426 (2004).

61. Wang, J. Safety and Efficacy of AAV-Mediated Gene Replacement Therapy in Bietti Crystalline Corneoretinal Dystrophy (BCD) Patients with CYP4V2 mutations. <https://epro02.ativ.me/web/page.php?page=IntHtml&project=ARVO23&id=3885019>.
62. Wang, J. 803: Initial Findings of Retinal Gene Therapy in Patients with Bietti Crystalline Dystrophy. <https://annualmeeting.asgct.org/abstracts/abstract-details?abstractId=15014>.
63. Boughman, J. A., Vernon, M. & Shaver, K. A. Usher syndrome: Definition and estimate of prevalence from two high-risk populations. *J. Chronic Dis.* **36**, 595–603 (1983).
64. Weleber, R. G. *et al.* Early findings in a Phase I/IIa clinical program for Usher syndrome 1B (USH1B; MIM #276900). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **56**, 2286 (2015).
65. Clinical trial of gene therapy with dual AAV vectors for retinitis pigmentosa in patients with Usher syndrome type IB | UshTher Project | Fact Sheet | H2020. *CORDIS / European Commission* <https://cordis.europa.eu/project/id/754848>.
66. Girach, A. *et al.* RNA-based therapies in inherited retinal diseases. *Ther. Adv. Ophthalmol.* **14**, 251584142211346 (2022).
67. Abbouda, A., Avogaro, F., Moosajee, M. & Vingolo, E. M. Update on Gene Therapy Clinical Trials for Choroideremia and Potential Experimental Therapies. *Medicina (Mex.)* **57**, 64 (2021).
68. Biogen Announces Topline Results from Phase 3 Gene Therapy Study in Choroideremia | Biogen. <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-announces-topline-results-phase-3-gene-therapy-study>.
69. Michalakis, S., Gerhardt, M., Rudolph, G., Priglinger, S. & Priglinger, C. Achromatopsia: Genetics and Gene Therapy. *Mol. Diagn. Ther.* **26**, 51–59 (2022).



70. Reichel, F. F. *et al.* Three-year results of phase I retinal gene therapy trial for CNGA3-mutated achromatopsia: results of a non randomised controlled trial. *Br. J. Ophthalmol.* **106**, 1567–1572 (2022).
71. Iannaccone, A. *et al.* Interim Safety Results in Two Phase 1/2 Open-label, Dose-escalation Clinical Trials of Subretinal Gene Therapy with AGTC-401 (rAAV2tYF-PR1.7-hCNGB3) and AGTC-402 (rAAV2tYF-PR1.7-hCNGA3) in Subjects with Achromatopsia (ACHM). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **63**, 2829-A0345 (2022).
72. Michaelides, M. *et al.* First-in-Human Gene Therapy Trial of AAV8-hCARp.hCNGB3 in Adults and Children with CNGB3-associated Achromatopsia. *Am. J. Ophthalmol.* S0002939423002039 (2023) doi:10.1016/j.ajo.2023.05.009.
73. Cukras, C. *et al.* Retinal AAV8-RS1 Gene Therapy for X-Linked Retinoschisis: Initial Findings from a Phase I/IIa Trial by Intravitreal Delivery. *Mol. Ther.* **26**, 2282–2294 (2018).
74. Pennesi, M. E. *et al.* Intravitreal Delivery of rAAV2tYF-CB-hRS1 Vector for Gene Augmentation Therapy in Patients with X-Linked Retinoschisis. *Ophthalmol. Retina* **6**, 1130–1144 (2022).
75. Ocugen Announces Positive Preliminary Safety and Efficacy Results from the Phase 1/2 Trial of OCU400, a Modifier Gene Therapy Product Candidate, for the Treatment of Retinitis Pigmentosa and Leber Congenital Amaurosis | Ocugen, Inc. <https://ir.ocugen.com/news-releases/news-release-details/ocugen-announces-positive-preliminary-safety-and-efficacy/>.
76. Road, P.-5555 6925 O. M. *et al.* Bionic Sight Reports Meaningful Vision Improvements for RP Patients Receiving Highest Dose of its Emerging Optogenetic Therapy. *Foundation Fighting Blindness* <https://www.fightingblindness.org/research/bionic-sight-reports-meaningful-vision->

improvements-for-rp-patients-receiving-highest-dose-of-its-emerging-optogenetic-therapy-281.

77. GenSight Biologics Announces 1 Year Safety data and Efficacy signals from PIONEER Phase I/II Clinical Trial of GS030, an Optogenetic Treatment Candidate for Retinitis Pigmentosa – GenSight Biologics. <https://www.gensight-biologics.com/2023/02/13/gensight-biologics-announces-1-year-safety-data-and-efficacy-signals-from-pioneer-phase-i-ii-clinical-trial-of-gs030-an-optogenetic-treatment-candidate-for-retinitis-pigmentosa/>.
78. GenSight' Optogenetic Treatment Results in 57% Increase | OBN. *Ophthalmology Breaking News* <http://ophthalmologybreakingnews.com/gensight-biologics-optogenetic-treatment-results-in-57-increase-in-visual-recovery-of-patient-with-retinitis-pigmentosa>.
79. Nanoscope Therapeutics announces positive topline results from Phase 2b RESTORE trial of MCO-010 for treatment of retinitis pigmentosa. *Ophthalmology Times* <https://www.ophthalmologytimes.com/view/nanoscope-therapeutics-announces-positive-topline-results-from-phase-2b-restore-trial-of-mco-010-for-treatment-of-retinitis-pigmentosa> (2023).
80. Gatticchi, L. *et al.* Recessive multiple epiphyseal dysplasia and Stargardt disease in two sisters. *Mol. Genet. Genomic Med.* **9**, (2021).
81. Morris, B., Imrie, F., Ambrecht, A.-M. & Dhillon, B. Age-related macular degeneration and recent developments: new hope for old eyes? *Postgrad. Med. J.* **83**, 301–307 (2007).
82. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) · Inserm, La science pour la santé. *Inserm* <https://www.inserm.fr/dossier/degenerescence-maculaire-liee-age-dmla/>.

83. Salimiaghdam, N., Riazi-Esfahani, M., Fukuhara, P. S., Schneider, K. & Kenney, M. C. Age-related Macular Degeneration (AMD): A Review on its Epidemiology and Risk Factors. *Open Ophthalmol. J.* **13**, (2019).
84. Khanani. Interim results for the Phase 1/2 PRISM Trial evaluating 4D-150, a dual-transgene intravitreal genetic medicine in individuals with neovascular (wet) age-related macular degeneration. <https://eppro02.ativ.me/web/page.php?page=IntHtml&project=ARVO23&id=3878495>.
85. Phase 1/2 Clinical Trial of Intravitreal 4D-150 in Patients with Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration: Conference Call.
86. Heier, J. S. *et al.* Intravitreal injection of AAV2-sFLT01 in patients with advanced neovascular age-related macular degeneration: a phase 1, open-label trial. *The Lancet* **390**, 50–61 (2017).
87. Constable, I. J. *et al.* Phase 2a Randomized Clinical Trial: Safety and Post Hoc Analysis of Subretinal rAAV.sFLT-1 for Wet Age-related Macular Degeneration. *EBioMedicine* **14**, 168–175 (2016).
88. Esmail, A., Ali, A. & Behbehani, R. Leber's hereditary optic neuropathy: Update on current diagnosis and treatment. *Front. Ophthalmol.* **2**, 1077395 (2023).
89. Mishra, A. *et al.* Frequency of primary mutations of Leber's hereditary optic neuropathy patients in North Indian population. *Indian J. Ophthalmol.* **65**, 1156 (2017).
90. Wang, Y. *et al.* Pathologically Responsive Mitochondrial Gene Therapy in an Allotopic Expression-Independent Manner Cures Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Adv. Mater.* **33**, 2103307 (2021).
91. Chi, S.-C., Cheng, H.-C. & Wang, A.-G. Leber Hereditary Optic Neuropathy: Molecular Pathophysiology and Updates on Gene Therapy. *Biomedicines* **10**, 1930 (2022).

92. Klopstock, T. 343: Indirect Comparison of Lenadogene Nolparvovec Gene Therapy versus Natural History in m.11778mt-ND4 Leber Hereditary Optic Neuropathy Patients. <https://annualmeeting.asgct.org/abstracts/abstract-details?abstractId=14527>.
93. Feuer, W. J. *et al.* Gene Therapy for Leber Hereditary Optic Neuropathy: Initial Results. *Ophthalmology* **123**, 558–570 (2016).
94. Glaucome · Inserm, La science pour la santé. *Inserm* <https://www.inserm.fr/dossier/glaucome/>.
95. RNA silencing - Sylentis. <https://sylentis.com/rna-silencing/> (2022).
96. Behar-Cohen, F. & Chast, F. *Médicaments et biothérapies en ophtalmologie: Rapport SFO 2023*. (Elsevier-Masson, 2023).
97. Wu, K. Y., Joly-Chevrier, M., Akbar, D. & Tran, S. Overcoming Treatment Challenges in Posterior Segment Diseases with Biodegradable Nano-Based Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics* **15**, 1094 (2023).
98. Aiello, F., Gallo Afflitto, G., Ceccarelli, F., Cesareo, M. & Nucci, C. Global Prevalence of Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy (FECD) in Adult Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Ophthalmol.* **2022**, 3091695 (2022).
99. Moshirfar, M., Bennett, P. & Ronquillo, Y. Corneal Dystrophy. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2023).
100. Vedana, G., Villarreal, G. & Jun, A. S. Fuchs endothelial corneal dystrophy: current perspectives. *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ* **10**, 321–330 (2016).
101. Sjögren's syndrome - Illnesses & conditions | NHS inform. <https://www.nhsinform.scot/illnesses-and-conditions/immune-system/sjogrens-syndrome>.
102. Syndrome de Sjögren - Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif. *Édition professionnelle du Manuel MSD* <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles->

musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/maladies-rhumatismales-auto-immunes/syndrome-de-sj%C3%B6gren.

103. Benitez-Del-Castillo, J. M. *et al.* Safety and Efficacy Clinical Trials for SYL1001, a Novel Short Interfering RNA for the Treatment of Dry Eye Disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **57**, 6447–6454 (2016).
104. Sylentis' tivanisiran fails in Phase III dry eye disease trial. <https://www.thepharmaletter.com/article/sylentis-tivanisiran-fails-in-phase-iii-dry-eye-disease-trial>.
105. Herpes Simplex Epithelial Keratitis - EyeWiki. [https://eyewiki.aao.org/Herpes\\_Simplex\\_Epithelial\\_Keratitis](https://eyewiki.aao.org/Herpes_Simplex_Epithelial_Keratitis).
106. Wei, A. *et al.* *In Vivo CRISPR Gene Editing in Patients with Herpes Stromal Keratitis*. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.02.21.23285822> (2023)  
doi:10.1101/2023.02.21.23285822.
107. Nouvelle, L. Pourquoi le français Pixium Vision est bien placé dans la course à la meilleure rétine artificielle. (2016).

## Table des figures

Figure 1 - Allèles, homozygotie, hétérozygotie <sup>8</sup> .....	17
Figure 2 - De l'ADN aux protéines <sup>10</sup> .....	18
Figure 3 - Les mutations et leurs impacts sur la protéine <sup>12</sup> .....	19
Figure 4 - Code génétique <sup>10</sup> .....	19
Figure 5 - Stratégies de thérapie génique <sup>16</sup> .....	22
Figure 6 - ATMP approuvés en Europe <sup>21</sup> .....	28
Figure 7 - Anatomie du globe oculaire <sup>22</sup> .....	29
Figure 8 - Dystrophies de la cornée dans les différentes couches <sup>16</sup> .....	30
Figure 9 - Structure de la rétine <sup>25</sup> .....	31
Figure 10 - Cycle des rétinoïdes <sup>27</sup> .....	32
Figure 11 - Voies visuelles <sup>28</sup> .....	33
Figure 12 - Sites d'injection de thérapie génique ciblant la rétine <sup>29</sup> .....	34
Figure 13 - Gènes responsables de pathologies de la rétine <sup>33</sup> .....	36
Figure 14 - Injection et mécanisme d'action du Luxturna® <sup>40</sup> .....	39
Figure 15 - Traitement de GenSight Biologics <sup>78</sup> .....	58
Figure 16 - DMLA <sup>83</sup> .....	60
Figure 17 – Avantage du vecteur R100 <sup>85</sup> .....	63
Figure 18 - Double mécanisme d'action du 4D-150.....	63
Figure 19 - Expression allotropique <sup>91</sup> .....	69
Figure 20 - Mécanisme d'action des ARN interférents <sup>95</sup> .....	73
Figure 21 - Voies d'administration pour les maladies du segment antérieur <sup>97</sup> .....	75
Figure 22 - Rétine artificielle de Pixium Vision <sup>107</sup> .....	79

## Table des tableaux

Tableau 1 - Modes de transmission des maladies .....	20
Tableau 2 - Comparaison des vecteurs de thérapie génique (repris de Nathalie Lannoy et Cédric Hermans ont comparé les différents vecteurs <sup>17</sup> ).....	22
Tableau 3 - Essais cliniques pour l'Amaurose Congénitale de Leber .....	38
Tableau 4 - Essais cliniques pour les Rétinites Pigmentaires non syndromiques autres que l'ACL .....	42
Tableau 5 - Essais cliniques pour le syndrome d'Usher .....	49
Tableau 6 - Essais cliniques pour la Choroïdérémie .....	51
Tableau 7 - Essais cliniques pour l'achromatopsie.....	52
Tableau 8 - Essais cliniques pour le rétinoblastome .....	54
Tableau 9 - Essais cliniques pour les thérapies indépendantes du gène muté.....	55
Tableau 10 - Essais cliniques pour la DMLA humide .....	61
Tableau 11 - Essais cliniques pour la DMLA sèche .....	66
Tableau 12 - Essais cliniques pour la Neuropathie Optique Héritaire de Leber .....	68
Tableau 13 - Essais cliniques pour les maladies du segment antérieur de l'oeil .....	74

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*



## Résumé Français / Anglais

L'objectif de cette thèse est d'offrir une vue d'ensemble sur l'état actuel des thérapies géniques en ophtalmologie. Si l'approbation du Luxturna® pour l'amaurose congénitale de Leber causée par une mutation bi-allélique du gène RPE65 a été une avancée significative, il convient de noter que de nombreuses autres thérapies sont actuellement en cours de développement, couvrant un large éventail de maladies oculaires, tant rétiniennes que d'autres composantes de l'œil. Ces thérapies peuvent être appliquées aussi bien dans les cas de maladies héréditaires que de maladies acquises, ciblant des gènes spécifiques ou des mécanismes indépendants des gènes mutés. Ces thérapies utilisent également des stratégies différentes dont la supplémentation, le silençage ou l'édition génique, mais aussi l'optogénétique.

The aim of this thesis is to provide an overview of the current state of gene therapy in ophthalmology. While the approval of Luxturna® for Leber's congenital amaurosis caused by a biallelic mutation of the RPE65 gene was a significant step forward, it should be noted that many other therapies are currently under development, covering a wide range of ocular diseases, both retinal and of other components of the eye. These therapies can be applied to both inherited and acquired diseases, targeting specific genes or mechanisms independent of the mutated genes. These therapies also use different strategies including supplementation, gene silencing or editing, but also optogenetics.