

Le point sur les avancées thérapeutiques dans la dystrophie maculaire de Stargardt

Article rédigé par le Dr Jean-Louis BACQUET, ophtalmologiste, chef de clinique assistant au CHU de Créteil (Avril 2019)

INTRODUCTION

La dystrophie de Stargardt (DMS) est de loin la plus fréquente des maculopathies d'origine génétique avec une incidence estimée à 1 cas pour 100 000 individus aux Etats-Unis. En France, il est estimé qu'environ 8000 à 10 000 personnes sont touchées par cette affection.

En quelques années, une maladie autrefois « orpheline » a vu s'ouvrir la perspective de stratégies thérapeutiques diverses, en partie grâce aux progrès réalisés par la génétique moléculaire.

Le terme **dystrophie** signifie anomalie de développement de cellules ou de tissus de l'organisme.

Les **maculopathies** correspondent aux maladies de l'oeil dues à dégradation d'une zone de la rétine appelée macula.

L'« **incidence** » indique le nombre de naissances par an concernées dans un pays par, dans l'article, la maladie de Stargardt. On parle également de « prévalence » pour indiquer le nombre estimé de malades, 8 à 10 000 Stargardt en France par exemple.

DIAGNOSTIC

En effet, d'un **point de vue diagnostique** d'abord, les techniques de séquençage les plus récentes ont permis de mettre en évidence les mutations bialléliques causales dans *ABCA4* dans 70 à 80% des cas, contre environ 50 à 60% autrefois. De nombreux patients ont en effet un diagnostic de maladie de Stargardt « clinique » avec seulement une mais parfois aucune mutation allélique dans *ABCA4*. Une stratégie de mise en évidence d'éventuelles mutations introniques (dans l'ADN non codant) par l'utilisation d'un séquençage « pleine longueur » du gène a permis à des équipes belges,

allemandes et néerlandaises d'élargir encore le spectre des mutations responsables de la maladie de Stargardt.

Le diagnostic moléculaire de la maladie Stargardt est aujourd'hui très performant

Les **chromosomes** présents dans nos cellules vont par paire. Ils sont composés d'**ADN** qui regroupent les gènes. Les **gènes** sont constitués de **zones codantes** c'est-à-dire qui vont produire des protéines, et de **zones non codantes**. Ils sont situés dans une même zone au niveau de chaque chromosome de la paire, zone appelée **locus**.

On appelle «**allèles**» les différentes versions d'un même gène. Les allèles d'une paire de chromosomes peuvent être identiques ou différents.

Ici pour le gène *ABCA4* muté : Pour un même locus (emplacement du gène *ABCA4*), s'il existe 2 allèles possibles du gène muté, on parle de mutation **biallélique**.

Les **techniques de séquençages** sont des techniques d'analyse de la composition des gènes. Elles ont permis de mettre en évidence des mutations spécifiques du gène *ABCA4*, dites mutations bialléliques. Chez certaines personnes, un seul allèle du gène muté est retrouvé (mutation allélique) et parfois aucune mutation allélique n'est retrouvée.

Comme l'indique très clairement le Dr Jean-Louis BACQUET, le séquençage organisé par les **centres de référence maladies rares ophtalmologiques** en France, est devenu un passage obligé pour bien nous diagnostiquer et par la-même dans certain cas à l'avenir, mieux nous diriger vers une potentielle thérapie !

RECHERCHES THERAPEUTIQUES

Au plan thérapeutique, les stratégies de correction de ce défaut génétique et de ses répercussions moléculaires et cellulaires sont diverses :

1) Correction du défaut génétique (thérapie génique)

Une démarche de correction du gène défectueux et d'apport aux cellules d'un gène *ABCA4* non muté semble logique. Cependant l'administration d'un gène

et son intégration dans la cellule posent des difficultés techniques et matérielle, le gène est trop grand pour les vecteur viraux classiques menant à des stratégies de division du matériel génétique en deux moitiés ou d'utilisation de vecteurs viraux moins communs (lentivirus au lieu de l'adénovirus). L'essai **StarGen™** a débuté en juin 2011 dans cette optique. Cette stratégie nécessite une chirurgie délicate pour apporter le gène sous la rétine malade.

D'autres méthodes de distribution sans vecteur viral du gène ABCA4 fonctionnel sont à l'étude (stade recherche de preuve de concept).

Il s'agit de corriger le gène défectueux en **apportant aux cellules de la rétine un gène ABCA4 non muté**. Cependant, l'administration d'un gène de cette longueur et son intégration dans la cellule de la rétine posent des difficultés techniques et matérielles.

Des procédés sont en cours de test :

- division du gène en 2 moitiés puis transfert de chaque moitié dans la rétine pour une recombinaison espérée,
- utilisation de divers éléments appelés « vecteurs » (ex : virus désactivé) qui permettent le transfert du gène sain entier dans les cellules de la rétine

2) Neutralisation de l'action pro-inflammatoire et pro-atrophiante du complément (pharmacothérapie)

Un des effecteurs identifiés de l'atrophie maculaire est le système du complément. Se fondant sur la mise en évidence de l'implication de plusieurs gènes de ce système (CFH et C3) dans la survenue de la DMLA, certains chercheurs se sont proposé de cibler l'un de ces facteurs du complément dans la DMLA atrophique (lampalizumab). À l'instar de cette stratégie, un essai est en cours pour évaluer l'inhibition d'un autre facteur du complément (C5) afin de ralentir la progression de l'atrophie au cours de la maladie de Stargardt : c'est l'essai **Zimura** (avacincaptad pegol) en phase 2a. Ce traitement est administré en injections intravitréennes tous les quinze jours. Les critères d'inclusion reposent principalement sur l'OCT et l'autofluorescence (formes précoces).

L'enjeu ici est de **ralentir la dégradation de la rétine en limitant l'inflammation** (pharmacothérapie)

La stratégie repose sur l'utilisation de composés qui peuvent réduire les dommages de l'épithélium rétinien pigmentaire, dommages dus à l'inflammation qui apparaît à ce niveau au cours du développement de la maladie de Stargardt.

Un des éléments identifiés qui intervient dans ce mécanisme de dégradation est, ce que l'on appelle en biologie, le **système du complément** composé de plusieurs entités. L'objectif est donc de neutraliser le phénomène d'inflammation et l'atrophie de la macula en inhibant un des facteurs du complément.

3) Diminution de l'accumulation de métabolites toxiques (pharmacothérapie)

Le principal effet délétère de présenter une mutation biallélique dans *ABCA4* est l'accumulation de métabolites toxiques de la vitamine A (rétinol) au premier rang desquels l'**A2E** (N-retinylidene-N-retinylethanolamine). Une fois encore, cette molécule a été incriminée dans la progression dans la DMLA puisqu'elle a été associée à l'inflammation, la mort cellulaire et au raccourcissement télomérique.

De nombreuses initiatives biochimiques ont permis de produire des dérivés synthétiques de la vitamine A qui permettent l'activation du cycle visuel en produisant moins d'A2E. Ces molécules sont le Fenretinide, ALK-001 et A1120. L'emixustat (**Acucela**) fait l'objet d'une étude en phase 3 :

<https://www.acucela.com/pipeline/development/stargardt/index.html>

Les critères d'inclusion sont moins stricts que pour le Zimura. L'effet attendu est une stabilisation sans régénérer la rétine déjà atrophique. L'intérêt de cette thérapeutique est qu'elle ne dépend pas de la nature des mutations causales dans *ABCA4*.

L'objectif est de **diminuer l'accumulation de dérivés toxiques**

Le principal effet néfaste des mutations du gène *ABCA4* est l'accumulation au niveau de la rétine de composés toxiques issus de la dégradation de la vitamine A (rétinol) lors du cycle biologique de la vision. Au premier rang de ces composés toxiques se trouve le composé appelé **A2E**.

4) Apporter des cellules de l'épithélium pigmentaire saines (thérapie cellulaire)

Cette stratégie est comparable à celle qui a été employée dans la DMLA, une fois encore : il s'agit cette fois de régénérer un épithélium pigmentaire malade en apportant des cellules fonctionnelles capables d'assurer la fonction de recyclage des dérivés de la vitamine A. Ces cellules-souche peuvent être issues de cellules-souche embryonnaires humaines ou reprogrammées à partir de fibroblastes (prélèvement cutané) du patient. Les études précliniques de greffe d'épithélium pigmentaire rétinien chez la souris ont montré une intégration correcte du tissu.

Un essai de phase I/II a déjà été conduit et est actuellement élargi à un plus grand nombre de patients, dans plusieurs centres (il s'agit de l'essai NCT02445612 sur clinicaltrials.org). Cette stratégie peut sembler plus invasive que les autres : elle implique une chirurgie lourde et délicate, et un traitement immunosuppresseur pour ne pas rejeter la greffe d'épithélium pigmentaire.

La thérapie cellulaire a pour but de **remplacer les cellules défectueuses par des cellules saines injectées**, permettant ainsi de restaurer les fonctions cellulaires altérées. Il s'agit d'une greffe ou transplantation de cellule d'où certaines précautions liées au risque de rejet de greffe.

5) Autres techniques (Oligothérapie & rétines artificielles)

On peut citer également l'oligothérapie antisens (OAN) dans les mutations introniques profondes causales (concernant sans doute un petit nombre de patients), qui a déjà fait ses preuves dans les maculopathies liées à *CEP290*.

Ces techniques en études concernent des mutations plus rares qui peuvent être en cause dans la maladie de Stargardt.

La stratégie d'implant rétinien développée par Pixium et SecondSight concerne plutôt les patients atteints des formes les plus sévères avec une acuité résiduelle limitée à une perception lumineuse, ce qui est extrêmement rare dans la maladie de Stargardt.

6) Prévention

Les mesures associées doivent bien sûr être mentionnées : éviter l'effet toxique du tabac pour la macula, la phototoxicité, apporter des nutriments appropriés sans excès de vitamine A.

La **phototoxicité** est un des chevaux de bataille de la Fondation ; protégeons-nous des UV, voire de la lumière bleue avec des lunettes anti-UV foncées ou non, des lunettes loupes traitées anti-lumière bleue. C'est sans doute le meilleur moyen à ce jour pour lutter contre la maladie de Stargardt !

CONCLUSION

Ainsi, rien ne dit que le futur dans la thérapeutique de la maladie de Stargardt ne soit univoque. On peut très bien imaginer une combinaison de thérapeutiques selon la forme clinique présentée par les patients. La recherche scientifique fondamentale et clinique est très dynamique dans ce domaine.

De nombreux traitements sont développés actuellement pour la maladie de Stargardt avec des stratégies différentes, parfois complémentaires. Il est donc important d'être examiné dans un centre expert de cette affection afin de juger des possibilités d'inclusion dans un essai clinique.