



PAR LE DOCTEUR JEAN-PIERRE LAGACÉ
OPTOMÉTRISTE, M.Sc.

ARTICLE 1

.....

Thérapie génique et maladies oculaires



L'état actuel des connaissances en matière de thérapie génique implique l'administration de divers types de vecteurs viraux dans l'espace sous-rétinien afin de transduire efficacement les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire rétinien malades. Pour cela, l'injection sous-rétinienne devient de plus en plus populaire parmi les chercheurs et les cliniciens. À ce jour, plusieurs approches pour l'injection sous-rétinienne ont été décrites dans la littérature scientifique, toutes efficaces pour accéder à l'espace sous-rétinien. La croissance et le développement de la thérapie génique font naître le besoin d'une procédure normalisée pour l'injection sous-rétinienne qui assure l'efficacité et la sécurité de cette nouvelle approche de l'administration de médicaments [1].

L'administration intraoculaire est devenue une voie classique d'administration de médicaments pour le traitement des maladies oculaires. En particulier, les antibiotiques intracaméaux sont utilisés pour la prévention de l'endophtalmie postopératoire après une phacoémulsification et les injections intravitréennes sont la norme de soins pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et d'autres maladies du pôle postérieur². L'œil offre au praticien certains avantages pour l'administration de médicaments [1]: il s'agit d'un environnement immunitaire privilégié basé sur l'absence de vaisseaux lymphatiques et l'existence d'une barrière hématorétinienne très étanche [2], les structures oculaires sont facilement accessibles au clinicien [3], le suivi en temps réel de la structure et de la fonction de l'œil est possible, grâce au large éventail d'outils de diagnostic disponibles [4], de faibles concentrations de médicaments sont suffisantes pour atteindre des doses thérapeutiques, et enfin⁵, l'œil similaire peut être utilisé comme groupe de comparaison [3,4].

Les médicaments intravitréens sont le premier choix dans la pratique clinique actuelle lorsqu'il s'agit d'atteindre le pôle postérieur, en fournissant une concentration élevée de médicament dans la cavité vitréenne. L'administration intravitréenne a montré son efficacité dans le traitement de la DMLA exsudative, de l'œdème maculaire dans le contexte d'une occlusion veineuse et de la rétinopathie diabétique, entre autres conditions [2]. En outre, il s'agit d'une procédure facile et qui présente un bon profil de sécurité, mais elle est associée au développement d'une endophtalmie, à une pression intraoculaire (PIO) élevée, à la formation d'une cataracte, à une hémorragie choroïdienne et vitréenne et à un décollement de la rétine [5]. Il est également important de tenir compte du fait qu'en raison de l'effet de barrière attribué à la membrane limitante interne (MLI) et aux cellules de Müller [6], les médicaments intravitréens n'atteignent pas des concentrations optimales dans la rétine externe et l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR).

Pour les maladies affectant la couche des photorécepteurs (PR) et l'EPR, comme la plupart des dystrophies rétinienne héréditaires (DRH), il est nécessaire d'identifier un moyen plus efficace d'administrer les médicaments. L'injection sous-rétinienne a été proposée comme une approche appropriée pour le traitement de ces pathologies. L'accès à l'espace sous-rétinien (ESR), la zone potentielle entre la rétine neurosensorielle et l'EPR, permet un contact direct du médicament avec les couches PR et EPR, optimisant ainsi la concentration du médicament dans ces cellules. Par rapport à l'espace intravitréen, l'ESR est une zone plus sûre, car elle est anatomiquement fermée et immunisée. En outre, l'approche sous-rétinienne nécessite des doses de médicament plus faibles [7].

Pour les maladies affectant la couche des photorécepteurs (PR) et l'EPR, comme la plupart des dystrophies rétinienne héréditaires (DRH), il est nécessaire d'identifier un moyen plus efficace d'administrer les médicaments. L'injection sous-rétinienne a été proposée comme une approche appropriée pour le traitement de ces pathologies.

L'accès à l'espace sous-rétinien (ESR), la zone potentielle entre la rétine neurosensorielle et l'EPR, permet un contact direct du médicament avec les couches PR et EPR, optimisant ainsi la concentration du médicament dans ces cellules. Par rapport à l'espace intravitréen, l'ESR est une zone plus sûre, car elle est anatomiquement fermée et immunisée. En outre, l'approche sous-rétinienne nécessite des doses de médicament plus faibles [7]. Récemment, le domaine en constante évolution de la thérapie génique pour le traitement des dystrophies rétinienne a conduit à l'injection de vecteurs de virus adénoassociés (AAV) dans l'ESR. Cette modalité de traitement a montré son efficacité dans des essais cliniques portant sur l'amaurose congénitale de Leber (ACL) associée au RPE65⁸, la choroïdémie associée à la CHM [9,10], l'achromatopsie associée à la CNGA3 [11] et la rétinite pigmentaire associée à la MERTK [12]. Les thérapies cellulaires actuelles pour la DMLA sèche et les maladies de Stargardt utilisent cette approche pour atteindre l'ESR [13].

Il est essentiel de noter que l'injection sous-rétinienne implique la création d'un décollement de rétine iatrogène (Figure 1). Néanmoins, lorsqu'elle est réalisée avec soin, cette technique est associée à un traumatisme minimal et à une récupération précoce de la structure et de la fonction rétinienne, ce qui suggère un bon profil de sécurité global [14].

Figure 1

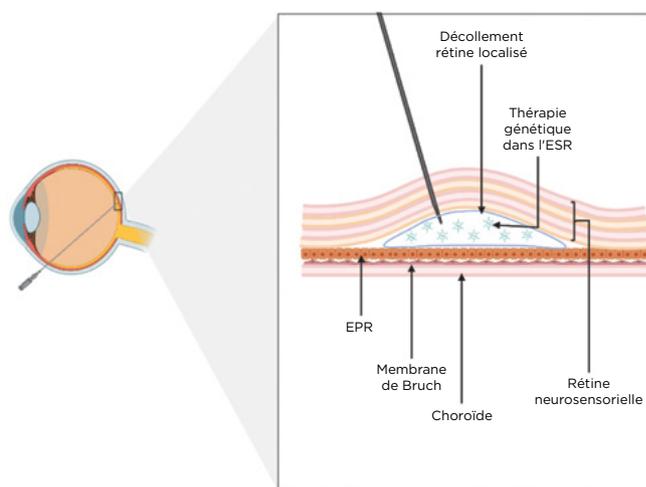


Schéma de l'injection sous-rétinienne. Un décollement de rétine iatrogène est produit après avoir accédé à l'espace sous-rétinien (ESR), la zone située entre la rétine neurosensorielle et l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR). L'injection sous-rétinienne permet un contact direct du médicament avec les photorécepteurs et les couches de l'EPR.

Les vecteurs de virus adénoassociés peuvent efficacement faire la transduction de divers types de cellules rétinienne, comme les photorécepteurs et les cellules de l'EPR¹⁴.

Il existe plusieurs types d'administration dans la thérapie génique qui donnent une efficacité soutenue: administration du gène lui-même; ADN génique encapsulé dans un vecteur de virus adénoassocié; administration dans l'espace sous-rétinien; transduction (ADN migre vers le noyau cellulaire); synthèse des protéines et expression soutenue pour plusieurs années¹⁵.

Les premières tentatives de thérapie génique ont débuté dans les années 1990 avec l'injection sous-rétinienne de vecteurs à base d'adénovirus. En 1994, Li et coll. ont démontré la transduction des couches externes de la rétine après l'administration sous-rétinienne d'un vecteur adénoassocié déficient en réplication dans la rétine murine [16]. Par la suite, plusieurs vecteurs viraux ont été évalués. Les vecteurs lentiviraux injectés dans l'ESR par une approche transsclérale ont permis de transduire efficacement le gène GFP dans les cellules PR [17]. Peu après, les vecteurs AAV se sont imposés comme le choix privilégié pour la thérapie génique sous-rétinienne.

En 2001, un AAV2 portant un gène RPE65 de type sauvage s'est avéré efficace pour réhabiliter la fonction rétinienne dans un modèle canin d'ACL. Le vecteur a été injecté à l'aide d'une canule de chambre antérieure 30G par une approche pars plana [18]. Le succès de l'administration du gène RPE65 par un vecteur AAV2 dans un grand modèle animal a précédé le lancement d'essais cliniques chez l'humain. En 2017, un essai clinique de phase III révolutionnaire a démontré que l'injection de voretigène neparvovec (AAV2 hrPE65v2, ci-après VN) en sous-rétine améliorerait la fonction visuelle chez les personnes présentant des mutations bialélliques de RPE65 [2]. Peu de temps après, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a approuvé le VN sous-rétinien (Luxturna), la première thérapie génique oculaire à arriver sur le marché. Les essais cliniques en cours se concentrent sur différentes DRH et donnent des résultats encourageants.

Des aiguilles peuvent également être utilisées pour accéder à l'espace suprachoroïdien (ESC) (voir figure 2). Étant donné la courbe d'apprentissage abrupte de cette procédure, il peut être difficile d'établir sa sécurité. On sait que le taux de réussite d'une injection dépend des facteurs suivants: la pression de perfusion, le calibre, la taille des particules et la longueur de l'aiguille [19]. Les preuves concernant la PIO et le taux de réussite de l'injection sont controversées; certains auteurs postulent qu'il n'y a pas de corrélation entre la PIO et le succès de l'injection [19], mais d'autres ont trouvé qu'une PIO élevée était associée à un taux de réussite plus élevé de la perfusion, tout en reconnaissant qu'elle n'est pas nécessaire pour l'injection ou souhaitable chez les patients. Ils ont suggéré qu'une PIO élevée diminuait la déviation de la surface sclérale, augmentant la profondeur d'insertion de la microaiguille et réduisant la quantité de tissu scléral total entre la pointe de l'aiguille et l'ESC [20].

Figure 2

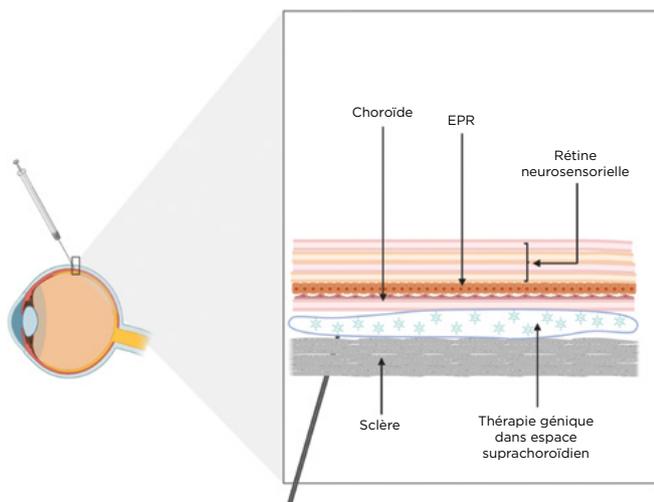


Schéma de l'injection suprachoroïdienne. Les aiguilles atteignant des nanodimensions sont optimales pour accéder à l'espace suprachoroïdien, en évitant les traumatismes iatrogènes dans l'espace vitréo-rétinien.

L'évolution et la croissance de la thérapie génique sont devenues une option encourageante pour le traitement des DRH [21]. En raison de la pathophysiologie de nombreuses maladies de la rétine, la thérapie génique sous-rétinienne a la base théorique pour s'avérer être un traitement efficace. Certaines maladies inflammatoires de la rétine, comme la rétinite pigmentaire, sont considérées comme des troubles monogéniques, tandis que des facteurs de risque à la fois génétiques et environnementaux sont à l'origine de la DMLA, avec trois types de cellules impliquées (PR, RPE et choriocapillaires) [22,23]. Grâce à l'édition du génome, il est possible de modifier l'expression des gènes dans ces maladies. L'AAV, un petit dépendoparvovirus non pathogène, a été le vecteur le plus largement utilisé pour délivrer des thérapies géniques dans l'ESR. En fait, ce vecteur a été utilisé pour l'administration de médicaments par voie sous-rétinienne dans différents modèles animaux, démontrant la sécurité et la stabilité de l'expression génétique [24].

De plus, la délivrance d'ADN dans la rétine à l'aide d'AAV est utile dans les essais cliniques depuis 2008¹⁸ [25]. Par exemple, la FDA a approuvé le premier traitement de thérapie génique pour une maladie oculaire en 2017 pour le traitement de la dystrophie rétinienne héréditaire bialéllique associée à la mutation de RPE65 en délivrant le VN par AAV2 par voie sous-rétinienne [26]. Cette thérapie permet un espoir pour les formes récessives de la maladie. À l'heure actuelle, il n'existe aucune thérapie génique ou à base de cellules souches approuvée par la FDA pour d'autres sous-types génétiques de maladies rétinienne [25]. Actuellement, d'autres essais cliniques sont en cours pour le traitement des DRH, comme la rétinite pigmentaire, y compris la forme liée à l'X, la choroidérémie [27], la neuropathie optique héréditaire de Leber et la maladie de Stargardt [28], et d'autres troubles sont ciblés, notamment l'achromatopsie et le syndrome d'Usher [29].

À ce jour, bien que les essais cliniques se soient principalement concentrés sur les thérapies d'augmentation génique, d'autres études ont également tenté de réparer la mutation au niveau de l'ARNm [27].

Outre les DRH, la thérapie génique sous-rétinienne pourrait s'attaquer à diverses voies pathologiques, notamment celles liées à l'angiogenèse rétinienne pathologique. De nombreuses maladies oculaires, par exemple la DMLA et la rétinopathie diabétique, ont en commun un dérèglement de la néovascularisation oculaire, qui est principalement induite par le VEGF et ses récepteurs. La thérapie génique s'est révélée être une option efficace pour contrôler la néo-angiogenèse en utilisant des vecteurs viraux, qui sont efficaces pour traduire divers tissus et constituent des options de traitement de longue date. Certains sérotypes de virus, tels que l'AAV et le lentivirus, ont donné des résultats prometteurs en matière de contrôle de l'angiogenèse dans les études animales. Dans les essais cliniques, le traitement a été considéré comme sûr, sans effets indésirables graves. Néanmoins, des essais cliniques de plus grande envergure sont nécessaires [20].

La possibilité d'associer la thérapie génique à la thérapie par cellules souches semble prometteuse, car la perte de cellules rendrait la thérapie génique inefficace [30].

Administration sous-rétinienne, intravitréenne ou supra-choroïdale

La thérapie génique est généralement administrée par injection intravitréenne, sous-rétinienne ou suprachoroïdienne pour les maladies oculaires, en tenant compte du type de cellule cible pour guider efficacement le choix de la méthode d'administration. En général, l'injection sous-rétinienne est recommandée pour délivrer les gènes aux couches externes de la rétine, tandis que l'injection intravitréenne est préférée pour cibler la rétine interne [81].

Le vitré et la MLI constituent une barrière physique qui empêche de cibler les RP et l'EPR, et c'est un obstacle que les injections intravitréennes, le traitement invasif le plus fréquemment utilisé aujourd'hui en ophtalmologie en raison de sa sécurité et de son efficacité, ne peuvent pas résoudre [31]. En outre, la voie intravitréenne peut entraîner une réponse immunitaire plus intense lors de l'application des vecteurs AAV que la méthode sous-rétinienne. De plus, lors de l'administration intravitréenne, le vecteur peut être dilué dans la chambre vitréenne, ce qui entraîne une concentration moindre dans la rétine externe. Cependant, bien que la plupart des vecteurs actuels soient injectés dans l'ESR, il existe quelques exceptions. Par exemple, dans le cas du rétinoblastome juvénile lié à l'X, l'injection intravitréenne du vecteur est la méthode préférée, car elle réduit le risque de décollement de la rétine et d'hémorragie vitréenne¹⁵ [32].

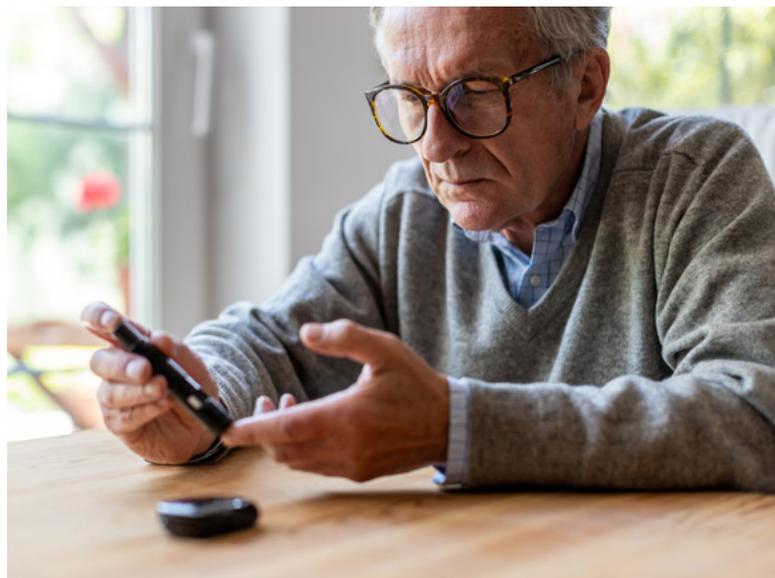
Dans les injections sous-rétiennes, l'injection de vecteurs AAV crée une forte concentration de vecteur localement pour augmenter la fraction de cellules transduites et contribue à éviter les réponses immunitaires adaptatives. Cela permet de traiter une zone spécifique de la rétine, telle que la macula. De plus, une fois que le liquide sous-rétinien initial est résolu, la force hydrostatique d'une injection sous-rétinienne pompe la suspension du vecteur dans l'espace extracellulaire des couches rétiennes externes, créant ainsi un réservoir possible de particules d'AAV pour une transduction supplémentaire [33]. D'autre part, dans la plupart des cas, l'administration de médicaments par voie sous-rétinienne nécessite une vitrectomie avec les risques et les complications que cela comporte²⁶. Elle implique l'induction d'un décollement de rétine neurosensoriel iatrogène temporaire près de la fovéa, qui doit être soigneusement géré pour éviter l'émergence d'un trou maculaire ou d'un décollement de rétine persistant [25].

Parmi les autres complications décrites figurent les cataractes, les déchirures rétiennes et, moins fréquemment, une perte de vision persistante. Inévitablement, une injection sous-rétinienne sépare la couche de PR de la couche de soutien de l'EPR, ce qui nuit à sa fonction et à sa survie, même dans les rétines saines, et aggrave les dommages causés aux rétines déjà lésées [34]. Il faut également tenir compte du fait que l'efficacité de cette méthode pour traiter les maladies panrétiniennes est limitée par le fait que les vecteurs injectés par voie sous-rétinienne ne transduisent qu'une faible proportion des cellules de la couche rétinienne externe qui sont en contact étroit avec la bulle sous-rétinienne.

De plus, l'utilisation de méthodes chirurgicales avancées, d'un chirurgien vitréo-rétinien, d'une salle d'opération spécialisée et d'une anesthésie rétrobulbaire ou générale peut entraîner des difficultés anesthésiques, des coûts élevés et une récupération plus longue [34]. De plus, cela nécessite une expertise dans la technique et une formation spéciale.

La troisième voie d'administration, la voie suprachoroïdienne, s'est avérée être une approche fiable dans les modèles animaux et pourrait être utilisée lorsqu'une technique moins invasive est souhaitée [35]. Elle ne nécessite pas d'anesthésie rétrobulbaire ni de VPP, elle évite les complications et elle permet de couvrir une plus grande surface du segment postérieur de l'œil. Cependant, l'ESC n'est pas structurellement un environnement immunitaire privilégié et l'existence de la couche choriocapillaire permet une élimination rapide du médicament, limitant la capacité de la rétine à être stimulée efficacement par celui-ci [36].

Cela fait des décennies que le concept de thérapie génique a émergé dans le domaine de l'ophtalmologie. L'excitation a été renouvelée avec l'approbation en 2017 du Luxturna (voretigène néparvovec, Spark Therapeutics) pour les patients atteints de dystrophie rétinienne associée à une mutation bialélique confirmée de RPE65. Il reste encore du travail à faire dans le domaine de la thérapie génique pour les maladies rétiennes, notamment l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité à long terme, selon Arshad M. Khanani, MD, MA.



La thérapie génique a également montré un potentiel important dans les essais cliniques en cours pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge, l'atrophie géographique et la rétinopathie diabétique.

«L'approbation du Luxturna a incité le secteur de l'ophtalmologie à examiner d'autres indications pour lesquelles la thérapie génique pourrait être approuvée. Cela a ouvert le champ à une approche de bioproduction, où nous utilisons la thérapie génique pour produire une protéine dans l'œil afin de stopper ou de ralentir la maladie rétinienne, a déclaré Arshad M. Khanani, MD, MA. La thérapie génique est un changement de paradigme dans le traitement des maladies rétinienne, et il existe de multiples programmes à différents stades de développement. Cependant, il reste encore du travail à faire, notamment l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité à long terme et l'identification de la meilleure prophylaxie pour nos patients afin que nous puissions vraiment utiliser la thérapie génique pour aider à maintenir la vision à long terme de nos patients».

Rachel M. Huckfeldt, MD, Ph. D., spécialiste de la rétine au Massachusetts Eye and Ear, a déclaré que de nombreux patients bénéficieraient d'une injection unique de thérapie génique pour remplacer les nombreux déplacements mensuels chez le spécialiste de la rétine.

«Nous avons d'autres outils à venir, a déclaré Huckfeldt. Les données présentées par Editas à l'automne 2021 ont montré la sécurité et les signes d'efficacité de ce qui était à l'époque la première édition du génome CRISPR-Cas9 chez l'homme pour une forme d'amaurose congénitale de Leber due à des problèmes dans le gène CEP290. Cette technique d'édition du génome a à peine dix ans et nous la présentons déjà aux patients comme un outil potentiel pour traiter les maladies de la rétine».



Des résultats intermédiaires prometteurs ont été rapportés pour la thérapie de remplacement de gènes dans d'autres formes de troubles rétiens héréditaires.

«Nous avons vu des résultats intermédiaires prometteurs rapportés par des entreprises qui testent des thérapies de remplacement de gènes pour d'autres formes de troubles rétiens héréditaires, a déclaré Huckfeldt. Par exemple, des travaux ont été réalisés pour développer une thérapie d'augmentation génique pour la rétinite pigmentaire liée au chromosome X due au gène RPGR. Les essais de phase 1/2 ont donné des résultats prometteurs en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité, et cela conduit maintenant à des essais de stade ultérieur».

Les résultats de l'essai de phase 1/2 MGT009 ont montré que la thérapie génique expérimentale botaretigene sparoparvovec (MeiraGTx/Janssen) semblait sûre et améliorerait la vision des patients atteints de rétinite pigmentaire liée au chromosome X et présentant des variantes du gène RPGR à l'origine de la maladie. Cette nouvelle thérapie est en cours d'évaluation dans l'étude de phase 3 Lumeos.

AGTC a également mené un essai de phase 1/2 pour la rétinite pigmentaire liée au chromosome X, dont les résultats soutiennent l'avancement de l'AGTC-501 vers l'essai de phase 2/3 VISTA, selon Huckfeldt.

La thérapie génique a montré son potentiel dans la rétinopathie diabétique.

L'essai ALTITUDE de phase 2, multicentrique, ouvert, randomisé, contrôlé et à dose croissante, évalue le RGX-314 (Regenxbio) suprachoroïdien en cabinet comme traitement unique de la rétinopathie diabétique. Le RGX-314 utilise l'AAV8 pour délivrer un gène qui code pour un fragment d'anticorps monoclonal conçu pour neutraliser le facteur de croissance endothélial vasculaire. Dans la cohorte 1 de l'essai, 15 participants ont reçu un traitement avec $2,5 \times 10^{11}$ GC par œil, et cinq participants ont été gardés en observation comme témoins. Dans les cohortes 2 et 3, un niveau de dose plus élevé de RGX-314 est en cours d'évaluation.

L'AAV8 permet une meilleure livraison du gène à l'EPR que l'AAV2 [37].

L'étude ALTITUDE a récemment terminé le recrutement, et d'autres données seront présentées ultérieurement. Les données de la cohorte 1 ont montré que le traitement a été bien toléré jusqu'à présent avec un signal d'efficacité impressionnant en termes de régression de la rétinopathie diabétique après une injection unique de RGX-314 dans l'espace suprachoroïdien. Il s'agit encore de données précoces, mais il est prometteur de voir qu'à 6 mois, nous observons une régression de deux étapes ou plus chez 57% des patients dont l'échelle de gravité de la rétinopathie diabétique [Diabetic Retinopathy Severity Scale] était de 47/53, ce qui est similaire aux 55% observés dans l'étude PANORAMA avec l'aflibercept toutes les 8 semaines. J'attends avec impatience les données sur l'efficacité et la sécurité à long terme de l'étude ALTITUDE.

La thérapie génique suprachoroïdienne est également une autre approche clinique intéressante pour les patients atteints de nAMD, et elle est examinée dans l'essai de phase 2 AAVIATE avec le RGX-314. «En tant que domaine, nous devons continuer à travailler sur les meilleures voies d'administration de la thérapie génique, le meilleur vecteur et la meilleure prophylaxie à utiliser. Néanmoins, je suis ravi et enthousiaste, car, ayant participé à de nombreux essais de thérapie génique, j'ai constaté une efficacité qui peut aider nos patients à réduire la charge de leur traitement et, espérons-le, à conserver une vision à long terme.»

«Nous espérons obtenir des données sur les essais pivots de thérapie génique sous-rétinienne du RGX-314 (ATMOSPHERE et ASCENT) au cours des prochaines années et que la première thérapie génique pour la nAMD sera disponible d'ici 2025, si les essais répondent aux critères d'évaluation principaux», a déclaré Khanani.

«Nous avons également constaté une efficacité à long terme et un contrôle de la maladie prometteurs chez les patients atteints de nAMD traités par thérapie génique intravitréenne avec ADVM-022 dans l'essai OPTIC. Une inflammation intraoculaire avec l'ADVM-022 a été remarquée dans l'essai OPTIC, et l'inflammation à long terme a été principalement observée chez les patients traités avec la dose élevée. Le choix de la dose est crucial pour la thérapie génique, et il est important de trouver la dose la plus faible avec une bonne efficacité et une sécurité gérable. L'essai de phase 2 LUNA avec ADVM-022 étudie les doses les plus faibles avec une prophylaxie plus étendue pour minimiser l'inflammation à long terme».

Quelques échecs

«Au cours de l'année écoulée, nous avons vu des essais cliniques de phase tardive pour des troubles rétiniens héréditaires ne pas atteindre leur résultat primaire. L'un d'eux était l'étude de phase 3 STAR pour la choroïdérémie. L'été dernier, cet essai n'a pas atteint son objectif principal, à savoir un gain de trois lignes d'acuité visuelle, et [Biogen] a également signalé que l'essai n'avait pas atteint les principaux objectifs secondaires», a déclaré Huckfeldt.

«Puis, plus tôt cette année, les résultats de l'essai de phase 2/3 Illuminate sur les oligonucléotides antisens [de ProQR] pour traiter une forme d'amaurose congénitale de Leber ont été publiés, et là aussi, l'essai n'a pas atteint son critère principal. D'un côté, ces résultats sont décevants, mais nous pouvons aussi les considérer comme une occasion de poser des questions importantes sur les raisons pour lesquelles les objectifs n'ont pas été atteints et sur ce que nous devons faire différemment à l'avenir».



Identifier la manière la plus sûre d'administrer la thérapie génique est encore un autre défi.

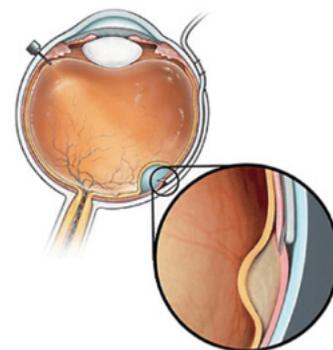
Le système SDS

Le SDS Orbit utilise une canule flexible conçue pour épouser le globe et accéder à l'arrière de l'œil, en ciblant un emplacement sous-rétinien dans le segment postérieur [38].

La procédure permet une administration précise de l'injection dans l'espace sous-rétinien sans retirer le vitré ou créer une rétinotomie.

On prévoit évaluer l'efficacité de ce système pour la thérapie génique avec le GT005 expérimental.

Figure 3



L'accès à l'espace sous-rétinien peut être obtenu en utilisant un cathéter dans l'espace suprachoroïdien. Le système d'administration sous-rétinienne Orbit (Orbit SDS; Gyroscope Therapeutics), illustré ici, est conçu pour éviter la nécessité d'une vitrectomie et la perforation de la rétine en utilisant un cathéter suprachoroïdien. Lorsque le cathéter suprachoroïdien est dans la position souhaitée, une microaiguille est avancée par le chirurgien pour accéder à l'espace sous-rétinien. Image gracieusement fournie par gyroscope therapeutics.

Malgré ces difficultés, l'avenir de la thérapie génique en ophtalmologie est prometteur.

Il reste certainement d'autres questions à résoudre, mais la réalité est que la thérapie génique disponible dans le commerce a un impact très positif sur les vies. Elle a donné une option aux patients. Le domaine est très prometteur.

Selon le Dr Huckfeldt, le domaine va continuer à se perfectionner à mesure que les chercheurs acquièrent de l'expérience en matière de thérapie génique et apprennent comment le stade de la maladie rétinienne interagit avec le potentiel de traitement.

23. MacLaren R.E., Bennett J., Schwartz S.D. Gene Therapy and Stem Cell Transplantation in Retinal Disease: The New Frontier. *Ophthalmology*. 2016;123:S98-S106. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.06.041.
24. Peng Y., Tang L., Zhou Y. Subretinal Injection: A Review on the Novel Route of Therapeutic Delivery for Vitreoretinal Diseases. *Ophthalmic Res*. 2017;58:217-226. doi: 10.1159/000479157.
25. Singh M.S., Park S.S., Albin T.A., Canto-Soler M.V., Klassen H., MacLaren R.E., Takahashi M., Nagiel A., Schwartz S.D., Bharti K. Retinal stem cell transplantation: Balancing safety and potential. *Prog. Retin. Eye Res*. 2020;75:100779. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.100779.
26. Koponen S., Kokki E., Kinnunen K., Ylä-Herttua S. Viral-Vector-Delivered Anti-Angiogenic Therapies to the Eye. *Pharmaceutics*. 2021;13:219. doi: 10.3390/pharmaceutics13020219
27. Chiu W., Lin T.-Y., Chang Y.-C., Lai H.I.-A.M., Lin S.-C., Ma C., Yarmishyn A., Lin S.-C., Chang K.-J., Chou Y.-B., et al. An Update on Gene Therapy for Inherited Retinal Dystrophy: Experience in Leber Congenital Amaurosis Clinical Trials. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22:4534. doi: 10.3390/ijms22094534.
28. Talib M., Boon C.J. Retinal Dystrophies and the Road to Treatment: Clinical Requirements and Considerations. *Asia-Pac. J. Ophthalmol*. 2020;9:159-179. doi: 10.1097/APO.0000000000000290.
29. Nuzbrokh Y., Ragi S.D., Tsang S.H. Gene therapy for inherited retinal diseases. *Ann. Transl. Med*. 2021;9:1278. doi: 10.21037/atm-20-4726.
30. Barnea-Cramer A.O., Singh M., Fischer D., De Silva S., McClements M.E., Barnard A.R., MacLaren R.E. Repair of Retinal Degeneration following Ex Vivo Minicircle DNA Gene Therapy and Transplantation of Corrected Photoreceptor Progenitors. *Mol. Ther*. 2020;28:830-844. doi: 10.1016/j.yjmt.2020.01.023.
31. Ding K., Shen J., Hafiz Z., Hackett S.F., E Silva R.L., Khan M., Lorenc V.E., Chen D., Chadha R., Zhang M., et al. AAV8-vectored suprachoroidal gene transfer produces widespread ocular transgene expression. *J. Clin. Investig*. 2019;129:4901-4911. doi: 10.1172/JCI129085.
32. Prado D.A., Acosta-Acero M., Maldonado R.S. Gene therapy beyond Luxturna: A new horizon of the treatment for inherited retinal disease. *Curr. Opin. Ophthalmol*. 2020;31:147-154.
33. Xue K., Groppe M., Salvetti A.P., MacLaren R.E. Technique of retinal gene therapy: Delivery of viral vector into the subretinal space. *Eye*. 2017;31:1308-1316. doi: 10.1038/eye.2017.158.
34. Ofri R., Ross M. The future of retinal gene therapy: Evolving from subretinal to intravitreal vector delivery. *Neural Regen. Res*. 2021;16:1751-1759. doi: 10.4103/1673-5374.306063.
35. Sastry A., Li J.D., Raynor W., Viehland C., Song Z., Xu L., Farsiu S., Izatt J.A., Toth C.A., Vajzovic L. Microscope-Integrated OCT-Guided Volumetric Measurements of Subretinal Blebs Created by a Suprachoroidal Approach. *Transl. Vis. Sci. Technol*. 2021;10:24. doi: 10.1167/tvst.10.7.24.
36. Padhy S.K., Takkar B., Narayanan R., Venkatesh P., Jalali S. Voretigene Neparvovec and Gene Therapy for Leber's Congenital Amaurosis: Review of Evidence to Date. *Appl. Clin. Genet*. 2020;13:179-208. doi: 10.2147/TACG.S230720.
37. Vandenberghe LH, Bell P, Maguire AM, Cearley CN, Xiao R, Calcedo R, Wang L, Castle MJ, Maguire AC, Grant R, Wolfe JH, Wilson JM, Bennett J. Dosage thresholds for AAV2 and AAV8 photoreceptor gene therapy in monkey. *Sci Transl Med*. 2011 Jun 22;3(88):88ra54. doi: 10.1126/scitranslmed.3002103.
38. <https://www.orbitsds.com/>

À l'école de la vue

Bonne nouvelle

LES OPTOMÉTRISTES DE RETOUR EN CLASSE JUSQU'EN 2025

Du jamais vu et ça continue!

-  **Phase 1:** dépistages scolaires, quatre ans de mandat MEQ/FMO
-  **150 000** enfants rencontrés par des optométristes depuis 2019
-  Un tiers de référé en clinique pour un **examen complet**
-  Démonstration concluante des besoins des enfants en santé visuelle
-  Renouvellement du mandat par le MEQ en décembre 2022
-  Les optométristes **de retour en classe** jusqu'en 2025

Aujourd'hui plus que jamais...

Avant l'entrée à l'école,
un **examen de la vue**,
c'est plus que bien vu!

Avec le soutien du

Québec 

