

« Dernières nouveautés sur le congrès mondial de l'ophtalmologie de l'ARVO sur les essais thérapeutiques en cours »



Intervention du Pr Isabelle AUDO lors du colloque médical de Nîmes le 14 juin 2025

Le Pr. Isabelle Audo, spécialiste des maladies génétiques de la rétine à l’Institut de la Vision, a ouvert son intervention en remerciant Retina France pour son soutien constant à la recherche, même si les travaux présentés ne sont pas directement financés par l’association. Elle a centré son exposé sur les récentes avancées en ophtalmologie, notamment celles présentées lors du congrès ARVO à Salt Lake City aux Etats Unis, un événement majeur en recherche translationnelle. Elle a évoqué les pathologies rares de la rétine, très diverses : certaines affectent les bâtonnets, provoquant une altération de la vision nocturne, tandis que d’autres atteignent les cônes, entraînant une baisse d’acuité visuelle et des troubles de la vision des couleurs. Elle a souligné que l’ophtalmologie dispose d’outils puissants — tels que l’électrorétinogramme, le champ visuel, ou encore l’imagerie rétinienne — permettant d’évaluer de manière précise l’évolution des maladies et l’effet des traitements. Elle a ensuite abordé les difficultés rencontrées par les chercheurs face aux exigences des agences réglementaires comme la FDA (États-Unis) et l’EMA (Europe). Ces agences imposent souvent des critères d’efficacité inadaptés aux maladies dégénératives rétiennes. Par exemple, dans le cadre des thérapies géniques, lorsque les photorécepteurs sont déjà détruits, il est peu réaliste d’espérer une amélioration rapide de l’acuité ou du champ visuel.

Le Pr. Isabelle Audo a illustré ce problème avec l’exemple du Syfovre®, un traitement destiné à l’atrophie géographique (forme tardive de la DMLA). Pour la première fois, la FDA a validé un critère d’évaluation structurel — non directement perceptible par les patients — pour approuver ce médicament. L’EMA, en revanche, a refusé l’autorisation de mise sur le marché, jugeant ce critère peu pertinent sur le plan clinique. Elle a plaidé pour une adaptation des critères d’évaluation aux spécificités des maladies rétiennes, appelant à un dialogue renforcé avec les agences réglementaires. Pour les patients, a-t-elle insisté, l’objectif principal reste de stopper la progression de la maladie dès le diagnostic, même en l’absence de restauration visuelle.

Elle a annoncé la découverte, par son équipe, d’un nouveau gène impliqué dans une forme de rétinite pigmentaire liée au chromosome X, ainsi qu’une avancée dans la compréhension de la dégénérescence maculaire juvénile. Elle a mis en garde contre les fausses promesses de traitements dits « miracles » sur Internet, rappelant que les thérapies sérieuses sont prises en charge en France grâce aux dispositifs d’accès précoce. À ce jour, seul le traitement ciblant le gène RPE65 est approuvé, bien qu’il

présente parfois des effets secondaires (comme des amincissements rétiniens inexplicés). Les autres formes de maladies ne bénéficient pas encore de traitements curatifs.

Elle a également rappelé l'importance de la prévention : port de filtres solaires, arrêt du tabac, alimentation riche en oméga-3 et en légumes verts. À l'inverse, elle a déconseillé la prise de vitamine A à forte dose, récemment jugée inefficace. Elle a souligné l'importance d'un accompagnement global des patients (opticiens basse vision, orthoptistes, etc.).

Les traitements évoqués à L'ARVO

Le premier médicament de thérapie génique a ouvert la voie à de nombreux essais, notamment pour la rétinite pigmentaire liée au chromosome X, impliquant le gène RPGR, responsable de 80 % des cas liés à l'X. Une étude de phase 1-2, menée par MeiraGTx (rachetée par Janssen), a montré une bonne tolérance et des signes d'efficacité, ce qui a permis de lancer une phase 3 (LUMEOS). Cependant, le critère principal — l'évaluation de la mobilité en condition de faible éclairage — n'a pas montré d'amélioration, malgré des résultats positifs sur des critères secondaires (acuité visuelle, champ visuel, vision des couleurs). Ce choix de critère principal pourrait compromettre la suite du développement. Une autre entreprise développe une thérapie ciblant également le gène RPGR, mais avec une approche différente. Ses essais montrent une bonne tolérance et une amélioration de la vision en faible luminosité. Une phase 2/3 est en cours aux États-Unis. L'Europe n'est pas encore impliquée, faute d'autorisation réglementaire, mais une phase 3 plus large et prometteuse est espérée.

Par ailleurs, une thérapie génique ciblant le gène GUCY2D, responsable d'une forme sévère d'amaurose congénitale de Leber (ou de dystrophie des cônes à transmission dominante lorsqu'il n'y a qu'un seul variant), a montré en phase 1-2 une amélioration significative de la vision nocturne, suggérant une future phase 3.

Une autre thérapie vise le rétinoschisis lié à l'X, maladie touchant surtout les hommes : dans une étude préliminaire testant deux doses, certains patients ont présenté une fermeture des kystes rétiniens, résultat encourageant.

Une limite des thérapies géniques est la taille maximale des gènes que les vecteurs viraux peuvent transporter. Pour les grands gènes, une solution testée est la stratégie « double vecteur », comme celle de la société AAWantgarde, qui scinde le gène en deux parties, lesquelles se rassemblent ensuite dans la cellule. Cette approche a donné des résultats prometteurs chez trois patients atteints du syndrome d'Usher type 1 (gène MYO7A).

Concernant la maladie de Stargardt, liée au gène ABCA4, un essai clinique est actuellement en cours. Parallèlement, d'autres approches innovantes sont explorées, notamment l'utilisation de la technologie CRISPR-Cas9, surnommée les « ciseaux du génome ». Cette méthode, bien tolérée au niveau oculaire, a été testée dans l'essai clinique BRILLIANCE, conduit par la société Editas. L'objectif était de corriger une

mutation du gène CEP290, responsable de l'amaurose congénitale de Leber de type 10 (LCA10). Cependant, malgré des résultats initiaux prometteurs, l'entreprise a décidé de ne pas poursuivre le développement en phase 3.

Un autre exemple d'essai innovant est Prodygy, mené par la société SparingVision, issue de l'Institut de la Vision et cofondée par le Dr Thierry Leveillard et le Pr. José-Alain Sahel. Ce traitement vise à ralentir la progression de la rétinite pigmentaire rod-cone héréditaire chez les patients porteurs de mutations dans les gènes RHO, PDE6A ou PDE6B. L'approche cible spécifiquement les cônes pour préserver la vision centrale. L'essai est actuellement en phase d'extension, avec pour objectif d'évaluer la sécurité et la tolérance à différentes doses. À ce jour, aucun effet secondaire majeur n'a été rapporté.

En parallèle de la thérapie génique, des médicaments sont également en développement pour stabiliser certaines pathologies, notamment la maladie de Stargardt. Parmi eux, des analogues de la vitamine A sont à l'étude, dans le but de réduire l'accumulation toxique de cette vitamine dans la rétine chez les patients atteints de la maladie de Stargardt, ou d'agir sur son transporteur.

L'implant rétinien fait également son retour, avec les travaux prometteurs de la société américaine Science Corporation, notamment dans le cadre de la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge), montrant des résultats encourageants sur l'acuité visuelle.

L'optogénétique a également été abordée lors du congrès de l'ARVO. Cette technologie repose sur l'introduction d'une channelrhodopsine (protéine d'algue) dans des cellules rétiniennes non photoréceptrices, leur conférant ainsi une sensibilité à la lumière. Combinée à des lunettes de stimulation lumineuse, cette approche a permis à un patient atteint de rétinopathie pigmentaire avancée de percevoir des contrastes d'objets, marquant ainsi une avancée majeure dans la restauration partielle de la vision.

Enfin, le Pr. Isabelle Audo a souligné le rôle essentiel des associations telles que Retina France, qui jouent un rôle clé dans le soutien à la recherche et dans le lien entre patients, chercheurs et institutions.

Transcription de l'enregistrement audio réalisé lors du colloque de Nîmes

Christel Masson-Garcia

Retina France