

# DRH : le rôle du diagnostique génétique

Sous le terme de dystrophie rétinienne se cache un ensemble de maladies rétinienne héréditaires relativement rares. Conduisant à une dégénérescence des cellules photo-réceptrices de la rétine, un diagnostic génétique permet leur prise en charge et ouvre la voie à un traitement par thérapie génique. Entretien réalisé auprès du Prof. Dr. Pascal Escher, Responsable du service d'ophtalmogénétique de l'Hôpital universitaire de Berne (Hôpital de l'Île) et de Stephan Hüsler, Directeur de l'association Retina Suisse. / Adeline Bejns



**Prof. Dr. Pascal Escher**  
Responsable du service  
d'ophtalmogénétique de l'Hôpital  
universitaire de Berne (Hôpital de l'Île)



**Stephan Hüsler**  
Directeur de l'association Retina Suisse

## Qu'est-ce qu'une dystrophie rétinienne héréditaire, notamment à l'âge pédiatrique ?

Ce terme regroupe un ensemble de maladies rétinienne héréditaires c'est-à-dire qu'elles sont dues à un défaut génétique de la rétine. Parmi ces maladies, nous pouvons citer l'achromatopsie, l'amaurose congénitale de Leber, la choroïdérémie ou encore la maladie de Best pour n'en citer que quelques-unes. Ces maladies chroniques sont progressives la plupart du temps et conduisent à une dégénérescence des cellules photo-réceptrices de la rétine que nous possédons sous la forme de

deux types à savoir, les cônes et les bâtonnets. Les cônes sont les photorécepteurs qui nous procurent la vision en couleur tandis que les bâtonnets, situés en périphérie de la rétine, sont les cellules chargées de la vision en condition d'éclairage faible. Elles peuvent être causées par un défaut sur de nombreux gènes (on en dénombre aujourd'hui environ 300) dont certains sont encore à découvrir. La maladie peut se transmettre de façon dominante, récessive ou liée au sexe c'est-à-dire liée au chromosome X. En ce qui concerne le moment où ces maladies vont se révéler, il y a une énorme hétérogénéité car elles peuvent aussi bien s'exprimer dans les premiers mois qui suivent la naissance comme à 80 ans. Enfin, elles restent encore, pour la plupart, incurables.

## Quels en sont les premiers signes et pourquoi sont-ils si difficiles à diagnostiquer ?

Les trois symptômes les plus fréquents que les parents remarquent sont un nystagmus qui s'exprime par une saccade horizontale des yeux, la recherche de lumière par l'enfant car il ne voit pas (c'est le cas pour l'amaurose congénitale de Leber) ou au contraire la recherche de l'obs-

curité à la suite d'une photophobie [observée dans l'achromatopsie].

## Y a-t-il un manque de sensibilisation ?

Prof. Escher : Les pédiatres, suite aux observations des parents, savent généralement qu'il faut prendre contact avec l'une des quatre cliniques universitaires spécialisées en ophtalmogénétique du pays. La collaboration entre les pédiatres, les ophtalmologues et les ophtalmogénéticiens est cruciale.

## Lorsque ces signes sont présents, un diagnostic génétique est proposé. De quoi s'agit-il et pourquoi le fait-on ?

Il s'agit d'une analyse génétique sur base d'une prise de sang à partir de laquelle, on extrait de l'ADN génomique. Par du séquençage, l'ADN est ensuite examiné pour identifier le défaut génétique. Les progrès obtenus au cours de ces dernières années sont tels que dans plus de 80% des cas, il est possible d'identifier l'anomalie génétique. Le test génétique est proposé afin d'établir un diagnostic précis qui permet d'envisager une prise en charge thérapeutique adéquate ou de participer à des études cliniques qui ne sont réservées qu'aux personnes



ayant le défaut génétique concerné. Il est important de réaliser le test génétique le plus tôt possible, notamment en âge pédiatrique dès que les symptômes se manifestent pour mieux prendre en charge la maladie avant une progression vers la cécité. Ils figurent dans la liste des analyses prises en charge par la LaMal.

## Pourquoi ce diagnostic génétique est-il important à la fois pour le patient et pour le médecin ?

Tout d'abord, il va permettre aux patients et aux parents de confirmer le diagnostic clinique et de mettre un nom exact sur la maladie. Ensuite, il permet de déterminer le mode d'hérédité, ce qui est très important en matière de planning familial. Une personne atteinte par une dystrophie rétinienne peut ainsi mieux appréhender la possibilité de transmettre la maladie à son enfant. Enfin, le test génétique permet d'identifier les patients qui seraient candidats à un traitement ou une étude clinique. Même s'il est vrai que les dystrophies rétinienne peuvent être traitées dans de très rares cas, l'établissement du diagnostic va permettre l'inscription du patient dans le registre suisse des maladies rares et cela offre des perspectives thérapeutiques. C'est notamment grâce à Retina Suisse et à d'autres associations de patients qu'un tel registre se développe dans notre pays. La partie 'Ophtha' du registre regroupe aujourd'hui environ 1 200 personnes, essentiellement atteintes de dystrophies rétinienne. Il permet non seulement de conserver les analyses génétiques à long terme mais aussi, comme il y a de nombreuses recherches cliniques en cours, de contacter les patients qui pourraient en bénéficier.

## Comment accéder au test génétique Suisse ? Quelles en sont les étapes ?

La première étape consiste tout

d'abord à référer le patient à une clinique ophtalmique universitaire où la collaboration entre un ophtalmologue spécialisé dans la rétine et un généticien confirment l'existence d'une dystrophie rétinienne. Ensuite, l'analyse génétique est expliquée et discutée avec les parents ou le patient. Après la signature du consentement, le médecin contacte l'assurance maladie pour en obtenir le remboursement. Les parents ou le patient peuvent espérer obtenir les résultats du test environ 6 mois après la prise de sang. Ces résultats sont bien sûr discutés et expliqués. C'est au cours de cette discussion qu'on demande l'accord d'enregistrement au registre national et qu'on aborde, prudemment, le pronostic ainsi que la thérapie envisagée, si elle existe et le cas échéant, la participation à une éventuelle étude clinique.

## Quel serait l'impact sur la qualité de vie des patients et des parents si la maladie n'était pas correctement diagnostiquée ?

Si le diagnostic n'est pas posé, le patient peut tout simplement ne pas bénéficier d'un traitement qui existerait. Le patient pourrait aussi prendre des médicaments qui seraient contre-indiqués voire des substances qui accélèrent le développement de la maladie. Il y a bien sûr aussi un impact psychologique considérable de ne pas pouvoir mettre un nom précis sur le mal dont souffre la personne.

## Quelles sont les solutions existantes pour prendre en charge ces maladies ?

Puisque ces maladies ophtalmiques résultent d'une altération du génome, la thérapie génique est une alliée évidente pour ralentir ou stabiliser la maladie. Elle consiste en effet à introduire, grâce à un vecteur,

la copie d'un gène fonctionnel dans une cellule rétinienne défectueuse pour qu'elle s'y exprime et conduise à la correction du défaut. Il y a aussi bien sûr, les aides visuelles, mais également les tests fonctionnels objectifs qui déterminent l'acuité et le champ visuel ainsi que la vision dans la nuit qui sont des paramètres importants pour l'assurance invalidité dont pourrait bénéficier le patient.

## Quel est le rôle de l'association pour les parents et les enfants concernés par ces maladies ?

Stephan Hüsler : notre association a pour mission d'informer, de soutenir et d'accompagner les patients et leurs proches. Nous sommes actifs dans toute la Suisse et grâce à notre conseil médico-scientifique, nous encourageons aussi la recherche scientifique en informant par exemple les patients de l'existence d'études cliniques lorsqu'il y en a. En attendant, nous encourageons les personnes concernées à prendre des mesures de réhabilitation et de réadaptation. •



## Retina Suisse

Retina Suisse est l'association de patients affectés de rétinite pigmentaire (RP), de dégénérescence maculaire, du syndrome d'Usher et d'autres maladies du fond de l'œil.

**Retina Suisse**  
Service de consultation Lausanne  
Rania Python  
Av. de France 15  
1004 Lausanne

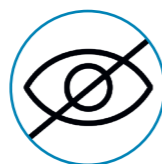
Tél. 021 626 86 52  
E-mail info.lausanne@retina.ch  
Site retina.ch



Maladie génétique



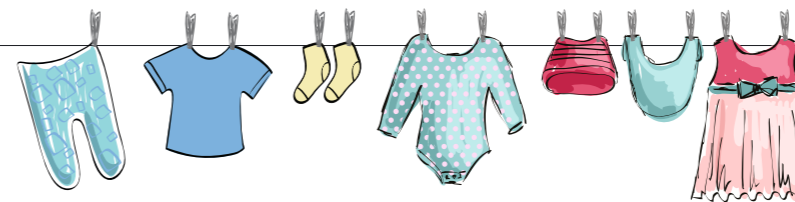
Touche les nourissons



Risque de cécité



À consulter rapidement



# Genetische Diagnostik bei Netzhautdystrophien

Unter dem Begriff Netzhautdystrophie (IRD; Inherited Retinal Dystrophy) wird eine Gruppe relativ seltener erblicher Netzhauterkrankungen zusammengefasst, die zu einem Abbau der Photorezeptorzellen in der Netzhaut führen. Die genetische Diagnostik kann die augenärztliche Betreuung unterstützen und den Weg für eine gentherapeutische Behandlung ebnen. Im Gespräch mit Prof. Dr. Pascal Escher, Leiter Ophthalmogenetik, Universitätsklinik für Augenheilkunde, Inselspital, Bern, und Stephan Hüsler, Geschäftsleiter Retina Suisse. / Adeline Beijns



**Prof. Dr. Pascal Escher**  
Leiter Ophthalmogenetik, Universitätsklinik für Augenheilkunde, Inselspital, Bern



**Stephan Hüsler**  
Geschäftsleiter Retina Suisse

## Erbliche Netzhautdystrophie: Was ist das? Was muss man sich vor allem für ganz junge Patientinnen und Patienten darunter vorstellen?

Unter diesen Begriff fällt eine Gruppe erblich bedingter Netzhauterkrankungen wie Achromatopsie, Lebersche kongenitale Amaurose, Chorioideremie oder Morbus Best. Diese chronischen, meist progressiven Erkrankungen werden durch eine genetische Störung der Retina (Netzhaut) verursacht und führen zum Zerfall der Photorezeptoren – Zapfen und Stäbchen – in der Netzhaut. Die Zapfenzellen ermöglichen das Farbsehen, während die Stäbchen am Rand der Netzhaut für das Sehen bei

schlechten Lichtverhältnissen zuständig sind. Ausgelöst werden Netzhautdystrophien durch Defekte in einer Vielzahl von Genen (etwa 300 sind heute bekannt); diese Genveränderungen sind noch nicht alle erforscht. Die Erkrankung kann dominant, rezessiv oder auf dem X-Chromosom vererbt werden und zu ganz verschiedenen Zeitpunkten auftreten: bereits in den ersten Lebensmonaten, aber auch erst im hohen Alter von 80 Jahren. Bislang sind Netzhautdystrophien in den allermeisten Fällen unheilbar.

## Was sind die ersten Anzeichen, und weshalb ist es so schwierig, eine genaue Diagnose zu stellen?

Es gibt drei Symptome, die den Eltern eines betroffenen Kindes am häufigsten auffallen: ein Nystagmus welcher sich typischerweise durch horizontales Augenzittern äussert, dann die Suche nach Licht, weil die Sehkraft stark eingeschränkt ist (bei Leberscher kongenitaler Amaurose), oder aber im Gegenteil eine erhöhte Lichtempfindlichkeit, also das Meiden des Lichts (bei Achromatopsie).

## Sind Kinderärztinnen und Kinderärzte ausreichend sensibilisiert?

Prof. Escher: Aufgrund der Beobachtungen der Eltern wissen Kinderärztinnen

und Kinderärzte in der Regel, dass sie für ihre kleinen Patienten Kontakt mit einer spezialisierten Universitätsklinik für Augenheilkunde aufnehmen müssen. In der Schweiz gibt es vier davon. Die Zusammenarbeit zwischen den medizinischen Fachpersonen in Kinderheilkunde und Augenheilkunde ist ganz entscheidend.

## Deuten die Symptome auf eine Netzhautdystrophie hin, wird eine genetische Abklärung empfohlen. Worum handelt es sich dabei genau, und warum ist sie notwendig?

Für die genetische Analyse wird die genomische DNA aus einer Blutprobe isoliert. Dann wird die DNA mittels Sequenzierung untersucht, um den zugrunde liegenden Gendefekt zu identifizieren. Dank der erzielten Fortschritte in den vergangenen Jahren liegt die Erfolgsquote der Genanalyse bei mehr als 80 %. Mit dem Gentest kann eine genaue Diagnose gestellt werden. Dies wiederum ermöglicht die geeignete ärztliche Betreuung oder die Teilnahme an klinischen Studien, die nur Personen mit einem bestimmten Gendefekt offenstehen. Jede genetische Abklärung benötigt ein schriftliches Einverständnis (informed consent) des Betroffenen. Bei Kindern werden zudem Humangenetiker beigezogen.

In der frühen Kindheit ist es besonders wichtig, den Gentest möglichst bald nach dem Auftreten erster Symptome durchzuführen. Ziel ist, die Krankheit zu behandeln, bevor es zu einer Erblindung kommt. Die Gentests werden von der OKP übernommen.

## Warum ist die genetische Diagnostik für beide Seiten so wichtig, für Patientinnen, Patienten und für Ärztinnen, Ärzte?

Einerseits erhalten die Betroffenen bzw. bei betroffenen Kindern die Eltern eine Bestätigung der klinischen Diagnose, sie können der Krankheit einen genauen Namen geben. Andererseits kann der Vererbungsmodus – und damit ein wichtiger Aspekt für die Familienplanung – bestimmt werden. Es wird für Betroffene eher möglich einzuschätzen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass sie die Erkrankung an ihre Kinder weitergeben. Schliesslich trägt der Gentest dazu bei, diejenigen Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die für eine bestimmte Behandlung oder eine klinische Studie in Frage kommen. Netzhautdystrophien sind nur selten behandelbar.

Betroffene können nach der genetischen Abklärung in das Schweizer Register für seltene Krankheiten aufgenommen werden, was ihnen unter Umständen neue therapeutische Perspektiven eröffnet. Dieses Register entstand in der Schweiz insbesondere dank dem Engagement von Retina Suisse und anderen Patientenverbänden. Im «Ophtha»-Teil des Registers sind bereits rund 1200 Personen erfasst, die vorwiegend von Netzhautdystrophien betroffen sind. Die Ergebnisse der Genanalysen werden langfristig gespeichert, und die Patientinnen und Patienten können über diese Datenbank kontaktiert werden, wenn sie für eine der zahlreichen laufenden Studien in Frage kommen.

## Wie ist der Zugang zu Gentests in der Schweiz geregelt?

Der erste Schritt besteht darin, die Patientin oder den Patienten an eine universitäre Augenklinik zu überweisen, wo eine auf Netzhauterkrankungen spezialisierte Fachperson in Zusammenarbeit mit einer Genetikerin oder einem Genetiker die Netzhautdystrophie bestätigt. Anschliessend wird die Genanalyse mit den Eltern oder der Patientin, dem Patienten selbst besprochen. Nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung stellt die Ärztin oder der Arzt den Antrag an die Krankenkasse zur Erstattung der Kosten. Bis zum Erhalt der Testergebnisse müssen die Eltern bzw. die Patientinnen und Patienten nach der Blutabnahme mit etwa 6 Monaten Wartezeit rechnen. Die zuständige Ärztin bzw. der zuständige Arzt bespricht das Testresultat mit den Betroffenen im Detail und fragt, ob sie sich im nationalen Register erfassen lassen möchten. Auch die Prognose wird in diesem Gespräch behutsam thematisiert, ebenso die verfügbaren Behandlungsoptionen und eine allfällige Teilnahme an einer klinischen Studie.

## Welche Auswirkungen hat es auf die Lebensqualität von Patientinnen, Patienten und Eltern, wenn keine genaue Diagnose der Erkrankung gestellt wird?

Ohne gesicherte Diagnose ist es nicht möglich, eine der verfügbaren Behandlungsoptionen einzuplanen, und dies könnte dazu führen, dass die Betroffenen kontraindizierte Arzneimittel oder sogar Substanzen einnehmen, die das Fortschreiten der Erkrankung beschleunigen. Und wenn eine Person ihre Krankheit nicht beim Namen nennen kann, hat dies auch beträchtliche psychologische Auswirkungen.

## Welche Behandlungen stehen aktuell zur Verfügung?

Da Netzhautdystrophien durch eine

Veränderung des Genoms bedingt sind, ist die Gentherapie die einzige Möglichkeit, die Krankheit zu verlangsamen oder zu stabilisieren: Die Kopie eines funktionalen Gens wird mithilfe von Vektoren in eine defekte Netzhautzelle eingebracht, um den Fehler zu korrigieren. Daneben gibt es Sehhilfen, aber auch objektive Funktionstests, welche die Sehschärfe, das Sichtfeld und das Nachtsehen bestimmen. Im Zusammenhang mit einem Anspruch auf Leistungen aus der Invalidenversicherung sind dies wichtige Parameter.

## Welche Rolle nimmt die Vereinigung für betroffene Eltern und Kinder ein?

Stephan Hüsler: Unsere Vereinigung informiert, unterstützt und begleitet Patientinnen, Patienten und deren Angehörige. Wir sind in der ganzen Schweiz aktiv, und dank der Arbeit unseres wissenschaftlich-medizinischen Beirats unterstützen wir die wissenschaftliche Forschung, indem wir zum Beispiel Patientinnen und Patienten über laufende klinische Studien informieren. Darüber hinaus ermutigen wir Betroffene, Rehabilitationsmassnahmen in Anspruch zu nehmen. ●



## Retina Suisse

Retina Suisse ist die Vereinigung von Patientinnen und Patienten mit Retinitis pigmentosa (RP), Makuladegeneration, Usher-Syndrom und anderen Erkrankungen des Augenhintergrundes.

**Retina Suisse**  
Ausstellungsstrasse 36  
8005 Zürich

**Tel.** 044 444 1077  
**E-mail** info@retina.ch  
**Website** retina.ch



Erbkrankheit



Betrifft bereits Säuglinge



Erblindungsgefahr



Schneller Abklärungsbedarf