

## **Grâce à la thérapie génique, des souris ont recouvré la vue.**

Maladie génétique héréditaire, la rétinite pigmentaire touche environ 40.000 personnes en France et un million et demi dans le monde. Aujourd'hui, seul un traitement palliatif existe. Il s'agit de donner, à vie, de la vitamine A aux malades. Mais cette prescription reste contre-indiquée chez les fumeurs. Cette pathologie est caractérisée par une perte de la vision qui survient dès que le jour commence à tomber. Puis la maladie évolue et la vision se «rétrécit» : le sujet a le sentiment d'être dans un tunnel. Au fil des ans, ce dernier rétrécit de plus en plus et le malade perd souvent définitivement la vue. Si les hommes sont généralement plus touchés que les femmes et si la maladie se manifeste plus souvent à l'adolescence, la rétinite pigmentaire peut également se développer dès la naissance et mettre une quinzaine d'années à dégénérer.

Les travaux (dont les résultats sont publiés dans la revue américaine Science) des chercheurs suisses du Friedrich Miescher Institute et ceux des équipes du Pr José-Alain Sahel et du Dr Serge Picaud de l'Institut de la vision à Paris, vont peut-être donner un espoir aux personnes atteintes de rétinite pigmentaire. Grâce à la thérapie génique, ils viennent en effet de rendre la vue à des souris malades et leurs résultats ont été confirmés ex vivo sur des cultures de tissus humains.

Dans cette pathologie, les lésions touchent les photorécepteurs sensibles à la lumière. Il s'agit de neurones spécifiques qui convertissent la lumière en impulsions nerveuses. Ces dernières sont ensuite traitées par la rétine et envoyées au cerveau par des fibres nerveuses. Or il existe deux types de photorécepteurs : les bâtonnets et les cônes. La progression de la maladie conduit d'abord à la dégénérescence des photorécepteurs à bâtonnets, responsables de la vision de nuit. Dans un second temps, ce sont les photorécepteurs à cônes, responsables de la vision diurne, qui se trouvent affectés. Mais alors que les bâtonnets sont détruits, les cônes, devenus non fonctionnels, survivent longtemps dans l'organisme, et ce, même après la survenue de la cécité.

Cette découverte est importante car jusqu'à présent, les scientifiques pensaient le contraire. «En fait, les cônes ne meurent pas mais ne fonctionnent plus», résume le Pr Sahel, professeur d'ophtalmologie à Paris-VI et directeur de l'Institut de la vision. Pour le dire autrement, l'œil malade est semblable à une voiture pleine d'essence pourvue d'un moteur, de roues. Tout est là mais il manque la clé de contact.» La question était alors de savoir comment réactiver les cônes «dormants».

Ernst Bamberg, un chercheur du Max Planck Institute à Francfort, a identifié, avec son équipe, des protéines sensibles à la lumière et qui génèrent en réponse un signal électrique. Puis les chercheurs ont réussi à utiliser ce processus sur les cellules restantes sur les cônes des souris. Autrement dit, ils ont réussi à les «rebrancher». Pour y parvenir, ils ont introduit, via un vecteur de thérapie génique, des protéines dans les cônes grâce à des injections intra-oculaires sous la rétine. L'objectif était de recréer un système photoélectrique biologique. Le résultat a pu être observé un mois plus tard : les souris voyaient et ce, durablement.

La question est maintenant de savoir si ces travaux menés sur les souris sont transposables à l'homme. Des études ont déjà été menées avec succès sur des rétines prélevées sur des morts. «Ces travaux posent les bases d'un futur essai clinique qui se déroulera en France, aux Quinze-Vingts à Paris, dans trois à cinq ans, estime le Pr Sahel. D'abord nous devons bien vérifier qu'il n'est pas dangereux pour les cellules de l'œil humain d'y introduire des protéines.» Au début, les tests seront effectués sur une vingtaine de patients avant de les pratiquer sur des cohortes plus importantes.

## **Les malades qui en sont atteints risquent la cécité. Chez l'animal, l'injection d'une protéine a pu améliorer la vision.**

Depuis plus de dix ans, le professeur José-Alain Sahel et son équipe de l'Inserm et des Quinze-Vingts travaillent de manière très méthodique pour mettre au point une thérapeutique contre les rétinites pigmentaires, ces maladies génétiques de la vision conduisant à la cécité et qui affectent 40 000 personnes dans notre pays.

Après avoir décrypté certains mécanismes de cette affection, ces chercheurs viennent de montrer que l'injection d'une protéine peut améliorer la vision chez des animaux présentant une forme similaire d'atteinte dégénérative héréditaire de la rétine. L'équipe du professeur Sahel espère pouvoir bientôt commencer des essais thérapeutiques chez l'homme. Ces résultats, publiés cette semaine dans la revue spécialisée [Molecular Therapy](#), marquent une nouvelle avancée dans la recherche thérapeutique des maladies dégénératives de la rétine.

Ying Yang, chercheur à l'Institut de la vision, a ainsi pu montrer que l'injection de la protéine RdCVF augmente chez des souris le nombre de cônes, des cellules essentielles à la vision de jour, présents dans la rétine. Mais, surtout, que les animaux traités ont «une vision deux fois supérieure» à celle des animaux non traités. Cela indique que la protéine n'assure pas seulement la survie de ces cellules (cônes) mais préserve significativement leur fonction et ralentit ainsi la perte visuelle.

### **Premiers essais cliniques**

Cette équipe, Thierry Lévillard, Saddek Mohand-Saïd, José-Alain Sahel de l'Institut de la vision, à Paris, a d'abord en 2004 contribué à identifier cette protéine à fort potentiel pour le traitement des dégénérescences rétiniennes héréditaires, avant d'arriver à la faire produire, puis à la tester sur modèle animal.

Désormais munis de ces résultats, les chercheurs travaillent avec la société Fovea Pharmaceuticals à développer une protéine RdCVF de synthèse, utilisable chez l'homme. «Notre objectif sera après cela de débiter les premiers essais cliniques le plus rapidement possible à l'hôpital des Quinze-Vingts (Paris)», indique le Pr Sahel.

Maladies génétiques, les rétinopathies pigmentaires s'attaquent aux cellules de l'œil (les photorécepteurs) qui convertissent le signal lumineux en un signal interprétable par le cerveau et conduisent progressivement à la cécité.

Les cellules à bâtonnets, servant à la vision de nuit, sont atteintes en premier. Leur disparition entraîne la perte de sécrétion de la protéine «nutritive». Les cônes, essentiels à l'acuité visuelle de jour, dégèrent ensuite.