

Paris, le 15 décembre 2005

## Information presse

### Une thérapie génique innovante des pathologies oculaires

**Le vieillissement de la population s'accompagne d'une explosion du nombre de maladies chroniques inflammatoires ou dégénératives provoquant la cécité. Pour ces pathologies, la recherche de thérapies représente donc un enjeu de santé publique. Alors que les injections de protéines thérapeutiques dans le globe oculaire représentent une voie de traitement prometteuse mais mal tolérée par le patient et non dénuée de risques, des chercheurs de l'Inserm et du CNRS<sup>1</sup>viennent de mettre au point une alternative utilisant de faibles champs électriques pour administrer de l'ADN codant une protéine thérapeutique. Par un traitement rapide et bien toléré, cette nouvelle méthode permet d'assurer une production locale et durable de ces protéines-médicaments dans l'œil. Ces résultats sont publiés dans *The FASEB Journal*.**

De nombreux travaux chez l'animal ont démontré l'efficacité de l'administration de protéines thérapeutiques directement injectées dans l'œil pour les pathologies cécitantes les plus fréquentes et pour lesquelles il n'existe pas de traitement chimique disponible : dystrophies rétinienne héréditaires, proliférations fibrogliales et néovasculaires (observées au cours du diabète ou de la dégénérescence maculaire liée à l'âge), inflammations intraoculaires ou glaucome. Des essais cliniques chez l'homme ont ainsi obtenu des résultats prometteurs en traitement des dégénérescences maculaires liées à l'âge (DMLA) avec des injections répétées (toutes les 6 semaines) de protéines dans le corps vitré. Pour l'inflammation oculaire, il est aussi possible de recourir à des perfusions de protéines par voie systémique, avec cependant des complications générales qui limitent ces traitements aux formes très sévères, et seulement pour une durée faible du traitement.

L'administration prolongée et contrôlée de protéines dans l'œil représente donc actuellement l'un des grands enjeux de l'innovation thérapeutique en ophtalmologie. Toutefois, l'injection fréquemment répétée de ces protéines à l'intérieur même du globe oculaire reste problématique, car il s'agit d'un geste invasif mal toléré, autant sur le plan de l'œil lui-même où ce geste est susceptible de causer des dommages, que par le patient. Ceci représente un obstacle majeur au transfert de ces résultats en traitement classique. Pour remplacer l'injection répétée de protéines, des recherches ont été menées sur le transfert - au moyen de vecteurs viraux - de gènes codant pour ces protéines dans des cellules du globe oculaire, ou sur la greffe intraoculaire de cellules produisant elles-mêmes ces protéines. Ces techniques, non dénuées de risques, ont apporté la preuve de leur efficacité et trouveront peut être une place dans l'arsenal thérapeutique.

---

<sup>1</sup> Ont collaboré à ces recherches : l'Unité 598 Inserm spécialisée dans les maladies de l'œil et dirigée par Francine Behar-Cohen, et l'Unité 640 Inserm /UMR CNRS 8151 (Université Paris 5 / Inserm / CNRS / Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris), spécialisée en technique de transfert de gène et dirigée par Daniel Scherman

Dans ce contexte, une méthode physique d'administration d'ADN utilisant de faibles champs électriques vient d'apparaître comme une stratégie très intéressante en ophtalmologie.

Ces travaux ont abouti à la mise au point d'une méthode physique de transfert d'ADN codant une protéine thérapeutique et utilisant de faibles champs électriques, surnommée « électrotransfert ». Ces deux équipes ont ainsi démontré, sur un modèle d'inflammation intraoculaire chez le rat, l'uvéite induite, que l'électrotransfert de plasmide (un petit ADN circulaire) dans le muscle ciliaire lisse de l'oeil, assurait une production intraoculaire locale et soutenue de protéines dans les milieux oculaires situés de part et d'autre du muscle.

Les chercheurs ont administré par cette méthode un ADN plasmidique codant une protéine anti-TNF- $\alpha$ , qui neutralise une seconde protéine très inflammatoire, le TNF- $\alpha$ . Ils ont ainsi obtenu la production de taux thérapeutiques de protéine anti-inflammatoire anti-TNF- $\alpha$  dans les milieux oculaires, production associée à une inhibition majeure des signes cliniques et histologiques de l'uvéite. Cette production de protéine thérapeutique anti-TNF- $\alpha$  reste confinée au globe oculaire, évitant au patient les risques liés à une administration par voie générale. Les examens cliniques, réalisés immédiatement puis une semaine après le traitement, ont montré l'absence d'inflammation ou de dommage structural.

Ce procédé a fait l'objet d'un dépôt de brevet Inserm. Il permet, par un traitement ambulatoire rapide (quelques secondes) et bien toléré, d'assurer une production locale et durable de protéines thérapeutiques dans l'œil. Il ouvre de véritables perspectives thérapeutiques pour les maladies cécitantes oculaires.

- **Pour en savoir plus**

**Plasmid electrotransfer of eye ciliary muscle: principal and uveitis therapeutic efficacy using hTNF- $\alpha$  soluble receptor**

Carole Bloquel<sup>1</sup>, Riad Antoine Bejjani<sup>2</sup>, Pascal Bigey,<sup>1</sup> Fethi Bedioui<sup>1</sup>, Marc Doat<sup>2</sup>, David BenEzra<sup>2</sup>, Daniel Scherman<sup>1</sup> and Francine Behar-Cohen<sup>23</sup>

1Laboratoire de pharmacologie chimique et génétique, Inserm U640 CNRS UMR8151 Université René Descartes, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris, Paris, France

2 Inserm U598 Institut Biomédical des Cordeliers, Université René Descartes, Fondation Rothschild, Paris, France

3 Laboratoire d'Innovations Thérapeutiques, Fondation Rothschild, Paris, France

**The FASEB Journal** Publication avancée en ligne du 13 décembre  
<http://www.fasebj.org/express/>

- **Contacts chercheurs**

Francine Behar-Cohen (Inserm)  
Tel. 01 40 46 78 46  
[behar@idf.inserm.fr](mailto:behar@idf.inserm.fr)

Daniel Scherman (CNRS/Inserm)  
Tel. 01 53 73 95 59  
[daniel.scherman@univ-paris5.fr](mailto:daniel.scherman@univ-paris5.fr)

- **Contacts presse**

Inserm  
Anne Mignot  
Tel. 01 44 23 60 73  
[presse@tolbiac.inserm.fr](mailto:presse@tolbiac.inserm.fr)

CNRS  
Gaëlle Multier  
Tel. 01 44 96 46 06  
[gaelle.multier@cnrs-dir.fr](mailto:gaelle.multier@cnrs-dir.fr)