

Paris, le 28 juin 2004

Information presse

Une nouvelle piste thérapeutique pour la rétinite pigmentaire

Une équipe de chercheurs (CNRS-Inserm-Paris VI-Université Louis Pasteur) menée par José-Alain Sahel et Thierry Lévillard¹, a identifié une nouvelle protéine nécessaire à la survie de certains photorécepteurs, essentiels à l'acuité visuelle. Cette avancée résulte d'une stratégie originale de génomique fonctionnelle menée depuis plus de 6 ans comprenant le criblage de 200 000 protéines. Elle ouvre des perspectives thérapeutiques pour les maladies liées à la dégénérescence de ces cellules, telles que les rétinopathies pigmentaires. Ces maladies, entraînant la cécité, ne bénéficient actuellement d'aucun traitement. Le détail de ces recherches, menées en étroite collaboration avec Novartis Ophthalmics et les Novartis Institutes for Biomedical Research et financées notamment grâce aux dons du Téléthon, sera publié dans la revue *Nature Genetics* de juillet 2004².

Les rétinopathies pigmentaires, qui affectent 30 000 à 40 000 personnes en France et autour de 1 500 000 dans les pays développés, font partie d'une longue liste d'affections rares jusqu'ici incurables.

Il s'agit d'un groupe hétérogène de maladies ayant des caractéristiques communes et qui consistent en un affaiblissement irréversible de la vision périphérique. Chez les personnes atteintes, les photorécepteurs à bâtonnets, qui permettent de voir la nuit et en périphérie, sont détruits. En conséquence, les premiers signes cliniques sont une cécité nocturne (une sorte de flou total au passage du jour et de la nuit) et un champ visuel qui se rétrécit en périphérie. Ce champ diminue progressivement jusqu'à rendre la vision " tubulaire ", comme au travers d'un tuyau étroit. Puis fréquemment, les cônes sont à leur tour atteints. Le système des photorécepteurs à cônes assure non seulement la vision colorée mais aussi la vision à haut contraste, l'acuité visuelle et toutes les fonctions visuelles en atmosphère lumineuse normale. A mesure que la maladie progresse, la vision centrale se réduit, jusqu'à ce que le sujet devienne le plus souvent aveugle.

Les premiers symptômes débutent habituellement à l'adolescence (entre 10 et 20 ans). L'évolution de la maladie se produit généralement sur 20 à 30 ans.

Parmi les approches correctives proposées actuellement, la thérapie génique cible sélectivement le gène incriminé. Les approches neuroprotectrices, quant à elles, ont des applications potentielles larges, mais sont peu spécifiques.

Les orientations prises par les chercheurs de l'Unité Inserm-Paris VI³ et de l'IGBMC visent à identifier les événements conduisant à la dégénérescence secondaire des cônes, afin de développer des stratégies de limitation de leur disparition. Le fait que cette dégénérescence survienne après celle des bâtonnets a conduit les chercheurs à envisager l'hypothèse d'une dépendance trophique⁴ des cônes sur les bâtonnets. Pour tester cette hypothèse, des bâtonnets ont été transplantés chez un modèle animal porteur d'une rétinopathie pigmentaire, à un stade où l'ensemble des bâtonnets a dégénéré, et où les cônes n'en sont qu'au début du processus de dégénérescence. Cette intervention ralentit de moitié la dégénérescence des cônes.

¹ Unité mixte Inserm-Paris VI "Laboratoire de Physiopathologie Cellulaire et Moléculaire et de la Rétine"

² accessible en ligne dès le 27 juin

³ dans le cadre d'un partenariat avec les Universités Louis Pasteur de Strasbourg et Pierre et Marie Curie, Paris VI

⁴ qui se rapporte à la nutrition des cellules

Les chercheurs ont entrepris de caractériser les facteurs de survie des cônes. Ils ont passé en revue systématiquement l'ensemble des gènes exprimés par la rétine normale afin de trouver ceux qui pourraient bloquer la mort des cônes. La réalisation de ce programme mené en étroite collaboration avec le département de recherche de Novartis⁵ et inspiré de la génomique fonctionnelle, a nécessité le développement d'outils et de protocoles spécifiques permettant de tester l'ensemble des gènes exprimés dans la rétine.

Ces travaux ont conduit à l'identification d'une première protéine, *Rod-derived Cone Viability Factor* (RdCVF), sécrétée et exprimée spécifiquement par les bâtonnets, et qui disparaît après la première phase de dégénérescence des bâtonnets. Le gène assurant la synthèse de RdCVF, jusqu'ici inconnu (Txnl6), est essentiel à la survie des cônes chez la souris modèle.

Les chercheurs vont maintenant s'attacher à élucider le mécanisme d'action de cette protéine et ils ont engagé des recherches précliniques pour son utilisation dans la thérapie des dégénérescences rétinienne. Dans un deuxième temps, l'utilisation thérapeutique potentielle dans la dégénérescence Maculaire liée à l'Age (DMLA) sera explorée. Ces essais seront menés au sein de l'Institut de la Vision⁶.

Cette découverte marque donc une étape essentielle vers la thérapie des dégénérescences rétinienne et ouvre de nombreuses perspectives. En effet, les applications, basées sur l'administration de RdCVF, sont potentiellement larges puisque l'expression de la protéine est indépendante de l'anomalie génétique de la maladie. Elles sont même envisageables à des stades avancés de la maladie (seulement 5% de cônes résiduels sont suffisants pour conserver une vision ambulatoire et la fonction de 50% des cônes assure une acuité visuelle normale).

Ces travaux de recherche bénéficient du soutien de l'AFM (Association Française contre les Myopathies), <http://www.afm-france.org>, de l'association Retina France "Vaincre les maladies de la vue", www.retina-france.asso.fr, de la fédération des Aveugles et Handicapés Visuels de France, <http://www.faf.asso.fr>, de la fondation américaine Foundation Fighting blindness.

Pour en savoir plus

➤ Source :

« Identification and characterization of rod-derived cone viability factor »

Thierry Lèveillard¹, Saddeck Mohand-Saïd¹, Olivier Lorentz¹, David Hicks¹, Anne-Claire Fintz¹, Emmanuelle Clérin¹, Manuel Simonutti¹, Valérie Forster¹, Nükhet Cavusoglu¹, Frédéric Chalme², Pascal Dollé², Olivier Poch², George Lambrou³ & José-Alain Sahel^{1,4}

(1) Unité Inserm 592 "Laboratoire de Physiopathologie Cellulaire et Moléculaire et de la Rétine", hôpital St-Antoine, Paris

(2) Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire, Illkirch

(3) Novartis pharma AG, ophthalmology research, Bâle, Suisse

(4) Institute of ophthalmology, University College of London, Royaume-Uni

Nature Genetics, vol.36, n°7, pp 1-5, juillet 2004

➤ Contacts chercheurs :

José-Alain Sahel

Unité Inserm 592 "Laboratoire de Physiopathologie Cellulaire et Moléculaire et de la Rétine"

Hôpital St Antoine, Paris

tél : 01 40 02 14 04 - mél : j-sahel@quinze-vingts.fr

Thierry Lèveillard

Unité Inserm 592 "Laboratoire de Physiopathologie Cellulaire et Moléculaire et de la Rétine"

Hôpital St Antoine, Paris

tél : 01 49 28 46 03 - mél : leveilla@st-antoine.inserm.fr

⁵ travaux soutenus par l'Inserm, dans le cadre d'un partenariat avec Novartis

⁶ L'Institut de la Vision est un Groupement d'Intérêt Scientifique, financé notamment par l'AFM grâce aux dons du Téléthon, qui comprend également le Centre Hospitalier National d'Ophthalmologie des Quinze-Vingts à Paris, la Fondation ophthalmologique Rothschild et l'Université Paris VI.