



Paris, le 5 octobre 2006

## Information presse

---

### **Amaurose congénitale de Leber**

**Des chiens recouvrent la vue grâce à une thérapie génique**

Une équipe de chercheurs français a réussi à rendre la vue à des chiens touchés par une maladie génétique de la rétine, l'amaurose congénitale de Leber. L'équipe coordonnée, à Nantes, par Fabienne Rolling, chargée de recherche au sein de l'Unité Inserm 649 « vecteurs viraux et transfert de gènes in vivo » a utilisé une technique de thérapie génique innovante, plus précise et plus sûre que celles utilisées jusqu'à ce jour. Elle a recouru à une catégorie de vecteurs de type AAV (*adeno-associated virus*), qui ciblent précisément les cellules de la rétine à l'origine du dysfonctionnement visuel et limitent les risques de complications. Ces travaux ouvrent la voie à la mise en place d'essais cliniques chez l'homme.

**Ces travaux, financés en partie par l'AFM grâce aux dons du Téléthon, sont publiés ce jour sur le site Internet de la revue *Gene therapy*.**

L'amaurose congénitale de Leber est une forme particulière de rétinite pigmentaire entraînant précocement une quasi-cécité chez l'enfant.

Les enfants atteints présentent des difficultés à fixer et à suivre du regard. L'aspect de leur fond d'œil est souvent normal les premiers mois mais évolue vers une atrophie irréversible de la rétine. Les mesures de l'activité électrique au niveau de la rétine se révèlent nulles. D'un point de vue physiologique, la maladie s'explique par une mauvaise communication entre les cellules réceptrices de la lumière (les photorécepteurs) et l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR).

L'épithélium pigmentaire rétinien est la couche la plus profonde de la rétine, qui se trouve en contact étroit avec les photorécepteurs. L'EPR accomplit des tâches essentielles pour la vie et le fonctionnement des photorécepteurs. Il recycle et transforme notamment les molécules impliquées dans la conversion du signal lumineux en signal électrique, seul signal interprétable par le cerveau.

Plusieurs mutations touchant des gènes différents peuvent être responsables de l'amaurose congénitale de Leber. A ce jour, les chercheurs ont identifié huit gènes. Parmi eux, le gène *RPE65* qui code pour une protéine spécifiquement exprimée dans l'épithélium rétinien. Cette protéine a récemment été identifiée comme étant une enzyme qui recycle une protéine permettant la synthèse du pigment indispensable à la vision : le chromophore 11-cis retinal.

De précédentes publications ont déjà fait état de thérapies géniques chez des chiens atteints par cette maladie. Cependant le vecteur utilisé pour ces travaux ciblait non seulement l'épithélium rétinien mais également les photorécepteurs.

Grâce à un vecteur AAV de type 4, équipé d'un promoteur du gène *RPE65* humain, l'équipe nantaise a pu diriger l'expression du transgène uniquement dans l'épithélium rétinien, siège du dysfonctionnement, tout en épargnant les photorécepteurs. De plus en utilisant un promoteur spécifique du gène *RPE65*, et non pas un promoteur viral, les chercheurs se sont prémunis des risques de complications éventuelles. Deux éléments qui assurent la biosécurité de la thérapie et permettent d'envisager un essai clinique chez l'homme.

Techniquement le traitement a été appliqué à un seul œil pour chaque chien. Chez tous les animaux traités entre 8 et 11 mois, les chercheurs ont pu observer le retour d'une activité électrique au niveau de la rétine, ce qui témoigne de la restauration de la fonction des photorécepteurs. Les chercheurs ont également soumis les chiens à un parcours d'obstacles, pour évaluer leur capacité à les éviter (*Les images de ce test d'obstacles sont disponibles en Bêta sur demande auprès du service de presse de l'AFM*).

Seul un animal, traité après l'âge de 30 mois, n'a pas recouvré la vue, ce qui laisse penser qu'un nombre suffisant de photorécepteurs doit être encore présent dans la rétine pour que le traitement soit efficace et donc que la maladie n'ait pas trop évolué.

Avec une prévalence de l'ordre de 10 à 20 % des enfants aveugles, on estime que l'amaurose congénitale de Leber touche 1000 à 2000 enfants en France. Environ 100 à 200 patients sont porteurs d'une mutation dans le gène *RPE65*.

Ces travaux représentent une étape primordiale dans la mise au point de la thérapie génique pour cette maladie génétique qui ne bénéficie à l'heure actuelle d'aucun traitement. L'équipe nantaise s'attelle désormais à la mise en place d'un essai clinique chez l'homme.

*Cette étude a reçu un soutien financier de la part de l'association Retina France, du Lions Club International, de la fondation thérapie génique en pays de Loire, de l'Etablissement français du sang (EFS), du CHU de Nantes, de l'Inserm et de l'AFM.*

#### **Pour en savoir plus :**

#### ***Restoration of vision in RPE65 deficient Briard dogs using an AAV serotype 4 vector that specifically targets the retinal pigmented epithelium***

G Le Meur<sup>1,2</sup>, K Stieger<sup>1</sup>, A J Smith<sup>3</sup>, M Weber<sup>1,2</sup>, J Y Deschamps<sup>4</sup>, D Nivard<sup>1</sup>, A Mendes-Madeira<sup>1</sup>, N Provost<sup>1</sup>, Y Péréon<sup>5</sup>, Y Chereh<sup>6</sup>, R R Ali<sup>3</sup>, C Hamel<sup>7</sup>, P Moullier<sup>1</sup> and F Rolling<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Inserm U649, CHU Hotel-Dieu, Nantes Cedex, France

<sup>2</sup>CHU Hotel-Dieu, Service d'Ophthalmologie, Nantes, France

<sup>3</sup>Division of Molecular Therapy, Institute of Ophthalmology, University College of London, London, UK

<sup>4</sup>Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, Service d'urgences, Nantes, France

<sup>5</sup>CHU Hotel-Dieu, Laboratoire d'Exploration fonctionnelle, Nantes, France

<sup>6</sup>INRA UMR 703, Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, Nantes, France

<sup>7</sup>INSERM U583, Hôpital Saint-Eloi, Institut des Neurosciences de Montpellier, Montpellier, France

***Gene therapy (on line), 2006.***

#### **Contacts chercheur :**

Fabienne Rolling, Guylène Le Meur  
Laboratoire de Thérapie Génique, Unité Inserm 649 « vecteurs viraux et transfert de gènes in vivo »  
CHU Hôtel Dieu, Nantes  
Tél. : 02 40 08 74 90,  
Courriel : [fabienne.rolling@univ-nantes.fr](mailto:fabienne.rolling@univ-nantes.fr)

#### **Contacts presse :**

AFM – Julie Audren, Mathilde Maufra, 01 69 47 28 28, [presse@afm.genethon.fr](mailto:presse@afm.genethon.fr)

Inserm - Priscille Rivière, [presse@tolbiac.inserm.fr](mailto:presse@tolbiac.inserm.fr)

CHU de Nantes – Emmanuelle Dubois, 02 40 08 71 85, [emmanuelle.dubois@chu-nantes.fr](mailto:emmanuelle.dubois@chu-nantes.fr)